THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Laboratoire de mathématiques et applications - LMA, Poitiers
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences et Ingénierie des Systèmes, Mathématiques, Informatique
Secteur de recherche : Mathématiques et applications

Présentée par :
Guillaume Herpe

Ischémie-reperfusion cérébrale post- thrombectomie mécanique : modélisation probabiliste en artériographie à la phase hyper aigue et modélisation réaliste métabolique à la phase aigüe

Directeur(s) de Thèse :
Rémy Guillevin, Alain Miranville

Soutenue le 16 décembre 2022 devant le jury

Jury :

Président	**Jean-Paul Chehab**	Professeur, LAMFA, Université de Picardie
Rapporteur	**François Jauberteau**	Professeur, Université de Nantes
Rapporteur	**Myriam Edjlali-Goujon**	Professeure et praticienne hospitalière, Université de Versailles
Membre	**Laurence Cherfils**	Maîtresse de conférences, LaSIE, Université de la Rochelle
Membre	**Julien Dambrine**	Maître de conférences, LMA, Université de poitiers

Pour citer cette thèse :
Guillaume Herpe. *Ischémie-reperfusion cérébrale post- thrombectomie mécanique : modélisation probabiliste en artériographie à la phase hyper aigue et modélisation réaliste métabolique à la phase aigüe* [En ligne]. Thèse Mathématiques et applications. Poitiers : Université de Poitiers, 2022. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THÈSE

pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées

Diplôme National - Arrêté du 25 Mai 2016

Ecole Doctorale : Mathématiques, Informatique, Matériaux, Mécanique, Energie - MIMME

Secteur de Recherche : Mathématiques et Applications

Présentée par :

Guillaume HERPE

Ischémie-reperfusion cérébrale post-thrombectomie mécanique : modélisation probabiliste en artériographie à la phase hyper aigue et modélisation pronostique métabolique à la phase aigüe

---

Directeurs de Thèse :

Rémy Guillevin

Alain Miranville

Soutenue le 16 décembre 2022

Devant la Commission d'Examen

JURY

Myriam EDJALI-GOUJON, Professeur des Universités - PH, Université de Versailles ... Rapporteur

François JEAUBERTEAU, Professeur des Universités, Université de Nantes ..... Rapporteur

Laurence CHERFILS, Maître de Conférences, Université de La Rochelle ..... Examinateur

Julien DAMBRINE, Maître de Conférences, Université de Poitiers ..... Co-Encadrant

Jean-Paul CHEHAB, Professeur des Universités, Université de Picardie ..... Examinateur

Rémy GUILLEVIN, Professeur des Universités - PH, Université de Poitiers ..... Directeur de Thèse

Alain MIRANVILLE, Professeur des Universités, Université de Poitiers ..... Directeur de Thèse

Table des matières

Liste des acronymes **13**

I État de l'art sur l'AVC ischémique 19

1 Anatomie fonctionnelle 21

1.1 Anatomie . . . 22

1.2 Étiologie des AVCs . . . 24

1.3 Physiopathologie de l'ischémie . . . 25

2 Métabolisme de l'ischémie-réperfusion 29

2.1 Métabolisme cérébral normal . . . 30

2.1.1 Glucose . . . 30

2.1.2 Lactate . . . 31

2.1.3 pH Intracellulaire . . . 32

2.2 Ischémie-reperfusion . . . 32

2.2.1 Noyau ischémique . . . 33

2.2.2 Pénombre ischémique . . . 33

3 Évaluation et prise en charge 35

3.1 Évaluation clinique . . . 36

3.1.1 Évaluation clinique diagnostique . . . 36

3.1.2 Évaluation clinique pronostique . . . 36

3.2 Évaluation en imagerie . . . 38

3.2.1 Protocoles . . . 39
3.2.2 Diagnostic positif . . . 40
3.3 Prise en Charge Thérapeutique . . . 49
3.3.1 Schémas généraux . . . 49
3.3.2 Modalités pratiques . . . 51
3.4 Validation Clinique . . . 52
3.4.1 Étude de cas . . . 52
3.5 Conclusion . . . 55

II Ischémie réperfusion cérébrale à la phase hyper-aiguë : modélisation du parenchymogramme à l'aide d'une décomposition multi-échelles 57

4 Description de la thrombectomie mécanique 59
4.1 Digital Subtraction Angiography (DSA) . . . 60
4.1.1 Définition . . . 60
4.1.2 Fluoroscopie . . . 61
4.1.3 Agent de contraste . . . 61
4.2 Difficultés de la technique . . . 62
4.2.1 Acquisition . . . 62
4.2.2 Recalage . . . 62
4.3 Thrombectomie mécanique . . . 65
4.3.1 Description de la technique . . . 65
4.3.2 Modalités Pratiques . . . 69

5 Etat de l'art de l'évaluation de l'ischémie-reperfusion lors de la procédure de thrombectomie mécanique 71
5.1 Évaluation qualitative et semi-quantitative de la procédure . . . 72
5.1.1 Évaluation qualitative : Visuelle . . . 72
5.1.2 Évaluation semi quantitative : mTICI et eTICI score . . . 73

5.2 Évaluation quantitative de la thrombectomie mécanique 74
5.2.1 Automatisation du mTICI par machine learning 74
5.2.2 Imagerie quantitative en artériographie 74
5.2.3 Limites de ces méthodes 75

6 Décomposition multi-échelle de l'ischémie-reperfusion cérébrale lors de la thrombectomie mécanique 77
6.1 Position du problème 78
6.2 Recalage linéaire rigide 79
6.3 Décomposition des multi-échelles 80
6.3.1 Description 80
6.3.2 Décomposition en ondelettes stationnaires et positives 82
6.3.3 Basis Pursuit 84

7 Étude des grandes échelles 89
7.1 Validation clinique par analyse qualitative 90
7.2 Étude pronostique du taux d'opacification 91
7.2.1 Optimisation du taux d'opacification 93
7.2.2 Variation temporelle du taux d'opacité 95
7.3 Conclusion 98

III Ischémie reperfusion à la phase aiguë dans les AVC ischémiques : modélisation pronostique métabolique à l'aide de la SRM multinoyaux. 101

8 Principe de la SRM 103
8.1 Imagerie par Résonance Magnétique 104
8.1.1 Historique et Magnétisme Nucléaire 104
8.1.2 Résonance Magnétique 105
8.2 La Spectroscopie par résonance magnétique 112
8.2.1 Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique 114

8.3 La Spectroscopie Phosphore ^{31}P . . . 123
8.3.1 Principe et Technique . . . 123
8.3.2 Post Traitement . . . 125

9 État de l'art de la SRM dans l'ischémie 127
9.1 Métabolomique . . . 129
9.2 SRM Proton . . . 130
9.2.1 N-Acétyl aspartate . . . 130
9.2.2 Lactate . . . 130
9.3 SRM Phosphore . . . 131
9.3.1 Pool phosphoénergétique (PCr et ATP) . . . 131
9.3.2 Turn over membranaire . . . 131
9.3.3 pH intra cellulaire . . . 131

10 Évaluation pronostique en SRM multinoyaux : PIMISUTT 133
10.1 Schéma de l'étude . . . 134
10.1.1 Plan de l'étude . . . 134
10.2 Analyse statistique . . . 137
10.2.1 Définition de la régression logistique . . . 138
10.2.2 Application de la Regression Logistique à l'ischémie réperfusion aiguë . . . 140
10.2.3 Résultats . . . 143
10.2.4 Discussion . . . 145

11 Conclusion 149
11.1 Résultats du travail . . . 150
11.1.1 Artériographie . . . 150
11.1.2 Métabolisme . . . 150
11.2 Perspectives . . . 151

Remerciements

A ce jury qui me fait l'honneur de juger ce travail

Madame Myriam EDJALI-GOUJON, Professeur des Universités - PH, Université de Versailles. Merci de me faire l'honneur de votre lecture attentive de ce travail.

Monsieur François JEAUBERTEAU, Professeur des Universités , Université de Nantes. Merci de me faire l'honneur de votre lecture attentive de ce travail.

Madame Laurence CHERFILS, Maitre de Conférences , Université de La Rochelle. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur Jean-Paul CHEHAB, Maitre de Conférences, Université de Picardie. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur Alain MIRANVILLE, Professeur des Universités, Université de Poitiers. Merci de me faire l'honneur de diriger ce travail. Merci beaucoup pour votre soutien.

Monsieur Rémy GUILLEVIN, Professeur des Universités - PH, Université de Poitiers. Merci de me faire l'honneur de diriger ce travail. Merci pour votre curiosité intellectuelle et votre ouverture d'esprit. Merci pour votre bienveillance et votre soutien depuis 10 ans.

Monsieur Julien DAMBRINE, Maître de Conférences, Université de Poitiers. Merci pour ton soutien sans faille tout au cours de ce long travail. Merci aussi pour ta compréhension face à mes incompréhensions mathématiques. Merci enfin de m'avoir fait comprendre que cela pouvait être un terrain de jeu passionnant.

A l'équipe qui m'a fait aimé la radiologie et les sciences

Stéphane VELASCO, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers, co-encadrant de ce travail. Merci de m'avoir initié à la Radiologie Interventionnelle et d'avoir ouvert la thrombectomie mécanique à des radiologues interventionnels périphériques.

Jean Pierre TASU, Professeur des Universités - PH, Université de Poitiers. Merci pour votre soutien

depuis 10 ans dans ma carrière radiologique.

Mathieu NAUDIN, Ingénieur. Merci d'avoir accompagné ce travail avec bienveillance. Merci surtout pour ta disponibilité et ta curiosité intellectuelle. Merci pour cet extraordinaire travail que tu coordonnes au sein du laboratoire - Mention spéciale à la période d'avril - mai 2020.

Clément GIRAUD, Ingénieur. Merci d'avoir accompagné ce travail qui sans toi ne serait pas là. Merci pour ton aide précieuse dans le sprint final.

Clément THOMAS, Interne, merci pour ton travail tout au long de cette thèse. Ta curiosité et ta capacité de réalisation sont de bon augure pour la suite.

Carole GUILLEVIN. Merci pour ton aide et ton accompagnement.

A toute l'équipe DACTIM du Laboratoire de Mathématiques et Applications, à Pierre FAYOLLE, Ludovic BLANCHARD, aux thésards et aux stagiaires, continuons à travailler dans cette ambiance.

Michel CARRETIER. Merci pour votre soutien, votre confiance et vos conseils.

Toute l'équipe du service de Radiologie du CHU de Poitiers, Secrétaires, Manipulateurs, Internes auprès de qui j'apprends tous les jours depuis 10 ans maintenant.

Mes collègues devenus des amis, restés ou partis. Mention spéciale à Marine, Camille, Charles, Brice.

Gaspard D'ASSIGNIES et toutes les équipes d'INCEPTO-MEDICAL, qui m'ont fait confiance et qui me font progresser tous les jours comme Radiologue et Scientifique.

A mes mentors que j'admire.

A mes proches qui m'ont construit

Séverine, ma femme, mon support.

Joséphine et Robinson, dont je suis si fier.

A Catherine, ma maman. Benjamin, Caroline, Thibault, mes frères et sœurs adorés.

Jean Michel et Marie Elisabeth, Daniel et Huguette, mes grands parents.

Caroline, Jérôme, Valentine, Juliette et Augustin, mes filleuls et filleules.

La Famille LARNAUDIE, mon autre famille.

Guillaume, Maxime, Pierre, ma garde rapprochée.

Jean-Félix, Benjamin, Baptiste, Fabien, Laura, Julie, Elodie, Thomas mes copains de toujours.

A ceux dont j'ai croisé la route et qui ont changé le cours de ma vie plus qu'ils ne l'imaginent.

A Jean Michel HERPE, Radiologue

Résumé

Les pathologies neurovasculaires, au premier rang desquelles les accidents vasculaires cérébraux, sont un enjeu de santé publique pour lequel il est important d'offrir une prise en charge la plus efficace, standardisée, homogène mais aussi personnalisée.

Les accidents vasculaires cérébraux sont causés dans 80 % des cas par une ischémie cérébrale (IC), secondaire à l'interruption du flux sanguin cérébral. Lorsqu'un caillot bouche une artère cérébrale, cela conduit à une diminution de la perfusion cérébrale, passant en dessous du seuil d'autorégulation physiologique du débit sanguin cérébral. Cette chute de la perfusion en dessous de seuil entraîne ainsi une diminution de l'apport sanguin en oxygène et métabolites nécessaires à la survie des neurones et du tissu de soutien. Ceci s'appelle l'hypoxémie cérébrale. Ce phénomène conduit rapidement au " silence neuronal ", appelé aussi " zone de pénombre ", puis à la nécrose irréversible, c'est-à-dire à l'infarctus cérébral, par mort neuronale via des mécanismes de dépolarisation, de stress oxydatif et d'excitotoxicité. Chacune des étapes de la prise en charge des patients est guidée par l'imagerie : de l'imagerie diagnostique initiale guidant le traitement et l'orientation du patient à l'imagerie interventionnelle thérapeutique permettant de lever les occlusions en passant par l'imagerie post thérapeutique immédiate permettant de guider la suite de la prise en charge en permettant de diagnostiquer les complications.

Dans un premier temps nous avons réalisé un algorithme d'analyse des artériographies issus d'une décomposition d'ondelettes afin d'évaluer de manière automatisée et quantitative la reperfusion après thrombectomie. Dans un second temps nous avons étudié les conséquences métaboliques de l'ischémie reperfusion en spectroscopie proton et phosphore à l'aide d'un modèle issu d'une régression logistique basée sur des variables catégorielles.

Mots clefs : AVC, Thrombectomie mécanique, Métabolisme, Score pronostique

Abstract

Neurovascular pathologies, in the forefront of which are strokes, are a public health issue for which it is important to offer the most effective, standardized, homogeneous and personalized treatment.

Strokes are caused in 80 % of cases by cerebral ischemia (CI), secondary to the interruption of cerebral blood flow. When a clot clogs a cerebral artery, it leads to a decrease in cerebral perfusion, falling below the physiological threshold of cerebral blood flow. This drop in perfusion below the threshold leads to a decrease in the blood supply of oxygen and metabolites necessary for the survival of neurons and supporting tissue. This is called cerebral hypoxemia. This phenomenon rapidly

leads to "neuronal silence", also called "penumbra zone", and then to irreversible necrosis, i.e. cerebral infarction, through neuronal death via depolarization, oxidative stress and excitotoxicity mechanisms. Each step of the patient management is guided by imaging : from the initial diagnostic imaging guiding the treatment and the orientation of the patient to the therapeutic interventional imaging allowing the removal of the occlusions and the immediate post-therapeutic imaging guiding the further management by allowing the diagnosis of the complications.

In a first step, we have developed an algorithm for the analysis of arteriograms from a wavelet decomposition in order to evaluate in an automated and quantitative way the reperfusion after thrombectomy. Secondly, we studied the metabolic consequences of ischemia-reperfusion in proton and phosphorus spectroscopy using a logistic regression model based on categorical variables

Keywords : Stroke, Mechanical Thrombectomy, Metabolism, Prognostic score

Liste des acronymes

ADC Coefficient Apparent de Diffusion. 47

ASPECT Alberta Stroke Program Early CT. 40

ATP Adénosine TriPhosphate. 30, 31, 33, 34

AVC Accident Vasculaire Cérébral. 15–17, 24, 25, 36, 37, 39–43, 48–50, 53, 54, 94, 129, 130, 134, 135, 137, 145, 146

Cho Choline. 137, 146

DSA Digital Substraction Angiography. 60, 61, 63, 65, 67, 69, 75

HAS Haute Autorité de Santé. 49, 50

IRM Imagerie par Résonance Magnétique. 16, 17, 39, 40, 42, 48, 55, 104, 105, 112, 123, 134, 135, 143, 145, 147

mRS Modified Rankin Scale. 37, 53, 54, 91, 93, 95

NAA N-Acetyl-Aspartate. 116, 117, 122, 130, 137, 141, 144–146

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale. 36, 51, 53, 54, 134, 141, 143, 147

PDE Phospho Di-Ester. 137, 141, 144–147

pH potentiel hydrogène. 30, 147

PME Phospho Mono-Ester. 137, 141, 144–147

RF Radio Fréquence. 104, 106

RMN Résonance Magnétique Nucléaire. 104, 105

ROI Région d'intérêt. 41

SRM Spectroscopie par Résonance Magnétique. 53, 55, 112–116, 121–124, 129, 131, 134–137, 141, 144, 145, 147, 148

TE Temps d'Echo. 109, 116, 121, 124

TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction. 51–55, 73–75, 90, 91, 93, 95, 98, 134, 143

TIV Thrombolyse Intraveineuse. 16, 39, 49–53, 55

TR Temps de Répétition. 109

Introduction générale

Les pathologies neurovasculaires, au premier rang desquelles l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), sont un enjeu de santé publique. En effet, ces pathologies représentent la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer : 30% des démences sont au moins partiellement dues à un AVC, et la troisième cause de décès dans le monde.

En France, on dénombre entre 100 000 et 145 000 AVC par an, avec 15 à 20% de décès après le premier mois et 75% de patients survivant avec des séquelles. La prévalence annuelle des AVC est de 4 à 6/1 000 personnes de tous âges.[1]

L'âge moyen de l'AVC est de 71,4 ans pour les hommes et de 76,5 ans pour les femmes, mais 25% des patients victimes d'un AVC ont moins de 65 ans.[1]

Les AVC sont causés dans 80% des cas par une ischémie cérébrale, secondaire à l'interruption du flux sanguin cérébral.

L'interruption du flux sanguin cérébrale pouvant être d'ordre mécanique secondaire à un caillot (90%) ou fonctionnelle[2].

Lorsqu'un caillot bouche une artère cérébrale, la perfusion cérébrale passe en dessous du seuil d'autorégulation physiologique du débit sanguin cérébral. Cette chute entraîne une diminution de l'apport sanguin en oxygène et métabolites nécessaires à la survie des neurones et du tissu de soutien. Ceci s'appelle l'hypoxémie cérébrale. Ce phénomène conduit rapidement au silence neuronal, puis à la nécrose irréversible c'est-à-dire à l'infarctus cérébral pour tout ou partie de la zone de silence neuronale. La mort neuronale étant secondaire à des mécanismes de dépolarisation, de stress oxydatif et d'excitotoxicité.[3][4][5].

Prise en charge thérapeutique

Le facteur le plus important dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu est le temps[6][7]. Le patient victime d'un AVC ischémique perd 190 000 cellules cérébrales par minute, environ 14 000 000 000 connexions nerveuses sont détruites par minute et 12km de fibres nerveuses sont perdus

par minute.[8] La stratégie thérapeutique de l'AVC aigu doit être initiée en urgence [9] et repose sur :

— la Thrombolyse Intraveineuse (TIV) au rt-PA, recommandée jusqu'à 4,5 heures après le début de la symptomatologie[10],[11]

— la Thrombectomie mécanique, dont l'indication s'est élargie récemment à une fenêtre thérapeutique de 24h.

La suite de la prise en charge se déroule dans des unités spécialisées et combine traitement de la cause de l'AVC et régulation de toutes les grandes fonctions corporelles afin d'optimiser le flux perfusif et les apports nécessaires à la reconstitution du stock neuronal.

Prise en charge diagnostique

Lors de la survenue d'un accident ischémique, le patient bénéficie de nombreux examens d'imagerie diagnostique et thérapeutique : tous se doivent d'être simples, rapides et reproductibles[12][7][13].

A la phase aiguë, le patient bénéficie d'un examen scanner ou d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permettant d'établir le diagnostic d'AVC ischémique. Cet examen permet aussi d'éliminer des diagnostics différentiels éventuels.

Si les critères sont réunis le patient bénéficie alors d'une artériographie cérébrale accompagné quasiment systématiquement d'une thrombectomie mécanique. Lors de l'artériographie, une fois le site de l'inclusion localisé, un cathéter mis en aspiration négative est monté jusqu'au contact de l'artère afin de procéder au débouchage de celle-ci.

A 24 heures du début des symptômes le patient bénéficiera d'un examen d'imagerie (Scanner dans la majorité des cas, IRM parfois) afin d'évaluer les conséquences de l'ischémie cérébrale reperfusée[12][14]

Enjeux médicaux

L'ensemble de la prise en charge aiguë est gouverné par l'adage *"time is brain"*

— concernant le délai entre symptômes et arrivée aux urgences,

— concernant le délai entre arrivée aux urgences et imagerie diagnostique,

— concernant le délai entre imagerie diagnostique et procédure de thrombectomie,

— concernant la durée de la thrombectomie et le nombre de passages.

A chacune de ces étapes, l'orientation du patient est régie par des échelles d'évaluation qualitatives ou semi-quantitatives.

Axes du travail

Afin d'optimiser les prises en charge ultérieures et d'aider à l'amélioration des traitements nous avons isolé les 2 premières étapes de la prise en charge en imagerie de l'AVC efficacement reperfusé par thrombectomie mécanique. En utilisant des données de l'artériographie post-thrombectomie immédiate (H0) et l'IRM de contrôle à H24 et nous avons développé deux biomarqueurs : le pourcentage d'opacification quantitative en artériographie ainsi qu'un modèle pronostique basé sur le profil métabolique acquis en spectroscopie parIRM.

Première partie

État de l'art sur l'AVC ischémique

Chapitre 1

Anatomie fonctionnelle

Contenu

1.1 Anatomie 22

1.2 Étiologie des AVCs 24

1.3 Physiopathologie de l'ischémie 25

1.1 Anatomie

La vascularisation se décompose en 3 régions alimentées distinctement et en 2 grands axes artériels systémiques.[15]

— L'axe antérieur - carotide interne - qui perfuse l'artère cérébrale moyenne et antérieure,

— l'axe postérieur - artère vertébrale / tronc basilaire - qui perfuse les artères cérébrales postérieures.

L'ensemble de ces axes (2 carotides internes et 1 tronc basilaire) se termine en un polygone plus ou moins anastomosé intitulé polygone de Willis (figure 1.1).

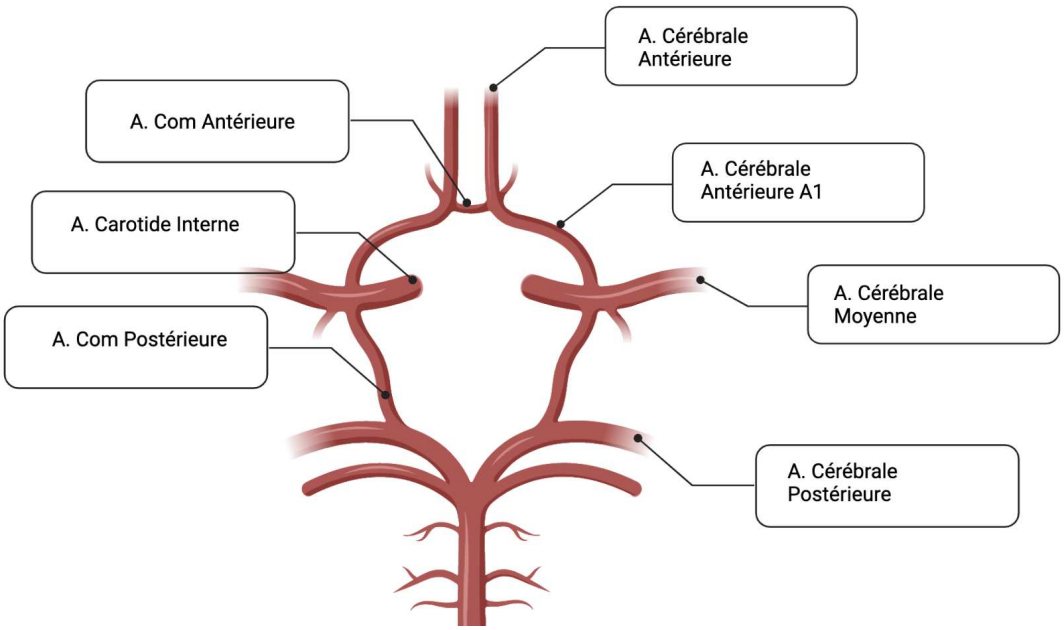


FIGURE 1.1 – Polygone de Willis

Le polygone est constitué de manière symétrique entre droite et gauche. Celui-ci comprend les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Les artères encéphaliques présentent une structure similaire associant des afférences distales ramifiées irriguant un territoire superficiel mais aussi des afférences proximales irriguant un territoire profond. Ces artères superficielles sont identifiées en fonction de leur division. Par exemple l'artère cérébrale moyenne est divisée en M1 (sphénoïdale), M2 (insulaire) , M3 (operculaire), M4 (distales). En fonction de la topographie de l'occlusion les symptômes cliniques associés seront plus ou moins marqués.

Ce polygone présente des communications entre les axes :

1. Artère communicante antérieure réalisant une jonction entre les 2 artères cérébrales antérieures en avant du chiasma. Cette artère donnant naissance aux artères centrales antéromé-

diales, à l'artère suprachiasmatique, à l'artère commissurale médiane et à l'artère calleuse médiane.

2. Artère communicante postérieure réalisant une jonction entre l'artère cérébrale postérieure et l'artère cérébrale moyenne de chaque coté. Elle donne naissance aux artères centrales postéro-médiales, au rameau chiasmatique, aux artères du tubercule gris, à l'artère thalamo-tubérale, aux rameaux hypothalamiques, aux artères mamillaires, le rameau pour le nerf oculo-moteur.

L'ensemble de cette anatomie présente une arborescence complexe bien explorée en IRM Ultra Haut Champ(figure 1.2). Ces artères sont de constitution très variable entre individus à tel point que le polygone de Willis modal ne représente que 20% de l'ensemble des conformations anastomotiques décrites.[16]

Chacune des artères du polygone ainsi que ses collatérales peut être la source d'une occlusion.



FIGURE 1.2 – Polygone de Willis en IRM 7 Tesla - CHU de Poitiers

1.2 Étiologie des AVCs

Les causes d'accident ischémique sont recensées sous la forme de 5 différentes sous-classes définies à partir des 10172 patients de l'étude TOAST : athérosclérose des gros vaisseaux, cardio-embolie, occlusion des petits vaisseaux,AVC d'une autre étiologie déterminée, et AVC d'étiologie indéterminée.[17]

Ces 2 dernières classes restent volontairement larges car le diagnostic étiologique d'un AVC ischémique présente une forte variabilité inter-opérateur. Dans une étude ancillaire portant sur la classification de ces cas, il est démontré qu'il est nécessaire d'avoir un consensus entre 2 neurologues afin de définir la sous-classe d'un AVC ischémique.[18]

Démographie CHU Poitiers

Au décours de ce travail de thèse nous avons monitoré avec l'aide de nos confrères neurologues un recueil des patients hospitalisés pour AVC ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique. Tous les patients consécutifs ayant subi une thrombectomie mécanique ont été enregistrés, sans limite d'âge.
589 patients ont été analysés pendant la durée de l'étude. Parmi ces 589 patients, l'âge moyen (± écart-type) était de 69 ans (± 15). Le tableau ci dessus représente les caractéristiques démographiques principales de la population.

Femme	30%
Hypertension Artérielle	56%
Diabète	12%
Tabagisme Actif	27%
Hyperlipidémie	26%
Antécédent d'AVC Ischémique	17%
Index de masse corporelle	26,2±4,9
Obésité	17,5%
Fibrillation Auriculaire	41,5%
Insuffisance Rénale	11%
Antécédent d'Infarctus du Myocarde	19,5%

TABLE 1.1 – Démographie des patients ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique au CHU de Poitiers.

Les données démographiques de la population de ce travail sont similaires à celles de l'étude TOAST

[17].

D'autres facteurs de risques de survenue de ces occlusions ont été décrits mais ceux-ci étant moins fréquents ou plus difficiles à objectiver nous ne les avons pas monitorés :
Excès de consommation d'alcool ; Sédentarité ; Alimentation à haut risque (riche en graisses saturées, graisses trans, et calories) ; Stress psychosocial (dépression) ; endocardite infectieuse ; Hypercoagulabilité (AVC thrombotique seulement) ; Anévrismes intracrâniens ; Prise de certains toxiques (cocaïnes, amphétamines) ; Vascularites, Antécédents familiaux d'AVC ; Facteurs génétiques.

Quelle que soit la nature de l'occlusion, sa conséquence est la survenue dans un délai plus ou moins court d'une souffrance ischémique cérébrale globale. C'est l'ischémie qui génère les conséquences cliniques.

1.3 Physiopathologie de l'ischémie

Dans la grande majorité des cas, la cause est une occlusion. Cette occlusion est générée par la migration d'un thrombus dans 90% des cas.[2]
Un thrombus est une accumulation de fibrines et de plaquettes plus ou moins associée à la présence d'autres cellules dont des globules blancs leucocytes et de neutrophiles, appendu à la paroi d'un gros vaisseau ou à une valve cardiaque. Des portions de thrombus peuvent ainsi se détacher et donner naissance à des emboles responsables du phénomène d'occlusion artérielle. Les thrombis se situent le plus souvent dans les artères de moyen à gros calibre. Ces occlusions artérielles génèrent des zones d'hypoperfusion de dynamique différente en fonction de l'intensité de cette malperfusion. La figure 1.3 illustre la nature et l'évolution des ces différentes zones.

L'interruption brutale de la circulation artérielle entraine un arrêt de l'activité électrique des neurones puis en quelques minutes, la dégradation de l'homéostasie énergétique et ionique des neurones mais aussi du tissu de soutien.
Le seuil minimal pour poursuivre une activité électrique neuronale est de $0.15 ml.g^{-1}.min^{-1}$ [19].[4]
Il existe cependant des co-facteurs qui peuvent impacter le seuil de débit sanguin cérébral dont la faible oxygénation du sang apporté au cerveau (hypoxie) et la dérégulation des constantes naturelles. Cependant, lors du premier temps de l'accident ischémique cérébral, l'occlusion d'un gros vaisseaux n'entraîne jamais un effondrement total du débit sanguin cérébral total. La zone du cerveau en territoire occlus conserve toujours un flux sanguin cérébral minime. Ce flux sanguin bien que diminué, si il est au dessus d'un seuil ($> 0.15 ml.g^{-1}.min^{-1}$) a toujours la capacité à maintenir un fonctionnement des pompes ioniques et énergétiques sans activité fonctionnelle. Ceci est appelé la zone de silence neuronal[20].
Si l'occlusion persiste plus de 15 minutes, la nécrose survient dans une zone de taille croissante au

cours du temps.

La zone plus profonde, ou le débit sanguin cérébrale est encore plus altéré voir absent, est appelé noyau ischémique. Au sein de ce noyau ischémique, les activités électriques mais aussi métaboliques et ioniques sont absentes. La nécrose correspondant à la mort cellulaire des neurones mais aussi du tissu de soutien glial (oligodendrocytes, astrocytes, microgliocytes, cellules épendymaires)[21]. Lors du phénomène de nécrose, des perturbations électriques et métaboliques surviennent. Celles-ci seront décrites plus précisément lors du chapitre consacré au métabolisme[22].

La zone d'ischémie cérébrale ou le flux se situe entre les deux seuils - le seuil supérieur de défaillance électrique (0.70 $ml.g^{-1}.min^{-1}$) et le seuil inférieur de défaillance énergétique et de défaillance de la pompe ionique (0.15 $ml.g^{-1}.min^{-1}$) est appelée zone de pénombre[20]. La perfusion cérébrale suffit à maintenir des concentrations métaboliques proches de la normale mais sans maintien des fonctions électriques. Cette zone siège en périphérie du noyau ischémique.

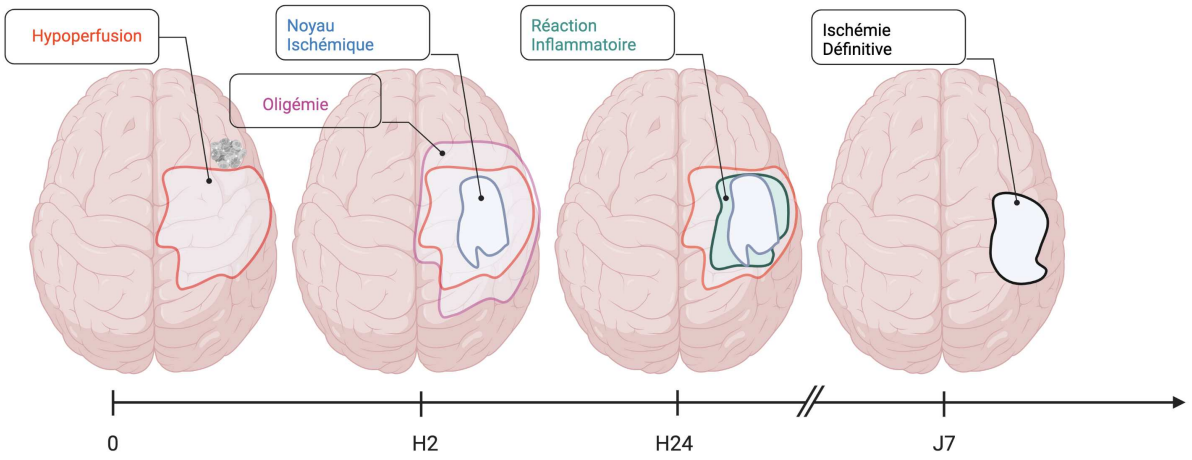


FIGURE 1.3 – Evolution des différentes régions physiopathologiques de l'AVC ischémique occlusif

Lors de l'occlusion, une première zone d'hypoperfusion se constitue, puis l'ischémie apparaît au centre de celle-ci au fur et à mesure. En périphérie de la zone hypoperfusée, des mécanismes compensateurs d'hyperperfusion (oligémie) surviennent. Cette oligémie se déroule dans la première phase de l'AVC et constitue un mécanisme compensateur de l'insuffisance de flux sanguin[6]. Un recrutement des artères issues de zones non occluses (en particulier les artères cortico pie mériennes) permet de maintenir un flux perfusif partiel rétrograde. Cette perfusion rétrograde peut-être très efficace en particulier dans les contextes d'accidents vasculaires ischémiques sur sténoses intra craniennes artérielles. Après le premier jour, un front inflammatoire autour du noyau ischémique (appelé pénombre inflammatoire [23]) est formé. Il est constitué de macrophages responsable du "nettoyage" des cellules nécrosées. Cette pénombre inflammatoire persiste plusieurs semaines après l'ischémie et explique la présence d'anomalies métaboliques au delà de la zone d'anomalies morphologiques.

Lors de l'occlusion le ratio ischémie / pénombre augmente au fur et à mesure du temps, L'ischémie recouvre progressivement la zone de pénombre jusqu'à atteindre, en cas d'absence de traitement, la totalité de la zone de pénombre. La vitesse de progression de l'ischémie est dépendante de bon nombre de facteurs dont la localisation, la durée de l'occlusion et les possibilités de suppléance à partir du réseau collatéral. Cependant il existe une relation clinique directe et linéaire entre le temps jusqu'au traitement et la survenue d'un handicap.[24] .

Les connaissances physiopathologiques sur l'AVC ont évolué en isolant

- initialement deux compartiments : sain et occlus.
- puis deux zones pathologiques : noyau ischémique et pénombre
- puis deux zones pathologiques et deux zones saines avec la notion d'oligémie péri AVC.
- pour enfin décrire une zone inflammatoire autour du noyaux ischémique (figure 1.3)

L'évolution des connaissances a été permise par l'acces à des données métaboliques in vivo. Nous allons étudier dans le prochain chapitre le métabolisme cérébral normal puis le métabolisme lors de l'ischémie reperfusion. Par approximation les zones métaboliques ont été divisées en pénombre et noyau ischémique.

Chapitre 2

Métabolisme de l'ischémie-réperfusion

Contenu

2.1 Métabolisme cérébral normal 30

2.1.1 Glucose 30

2.1.2 Lactate 31

2.1.3 pH Intracellulaire 32

2.2 Ischémie-reperfusion 32

2.2.1 Noyau ischémique 33

2.2.2 Pénombre ischémique 33

Pour comprendre le fonctionnement du métabolisme cérébral il faut intégrer la notion d'unité neurovasculaire. Ces unités fonctionnelles correspondent à l'association de neurones, tissus de soutien et vaisseaux sanguins cérébraux et sont responsables du métabolisme cérébral.

2.1 Métabolisme cérébral normal

Le principal pourvoyeur énergétique permettant le fonctionnement cérébral est le métabolisme phosphoryloxydatif. La figure 2.1 illustre les différentes voies et interaction des métabolites au sein de l'unité neuro vasculaire (Neurone, Astrocytes - cellules de soutien et capillaire).

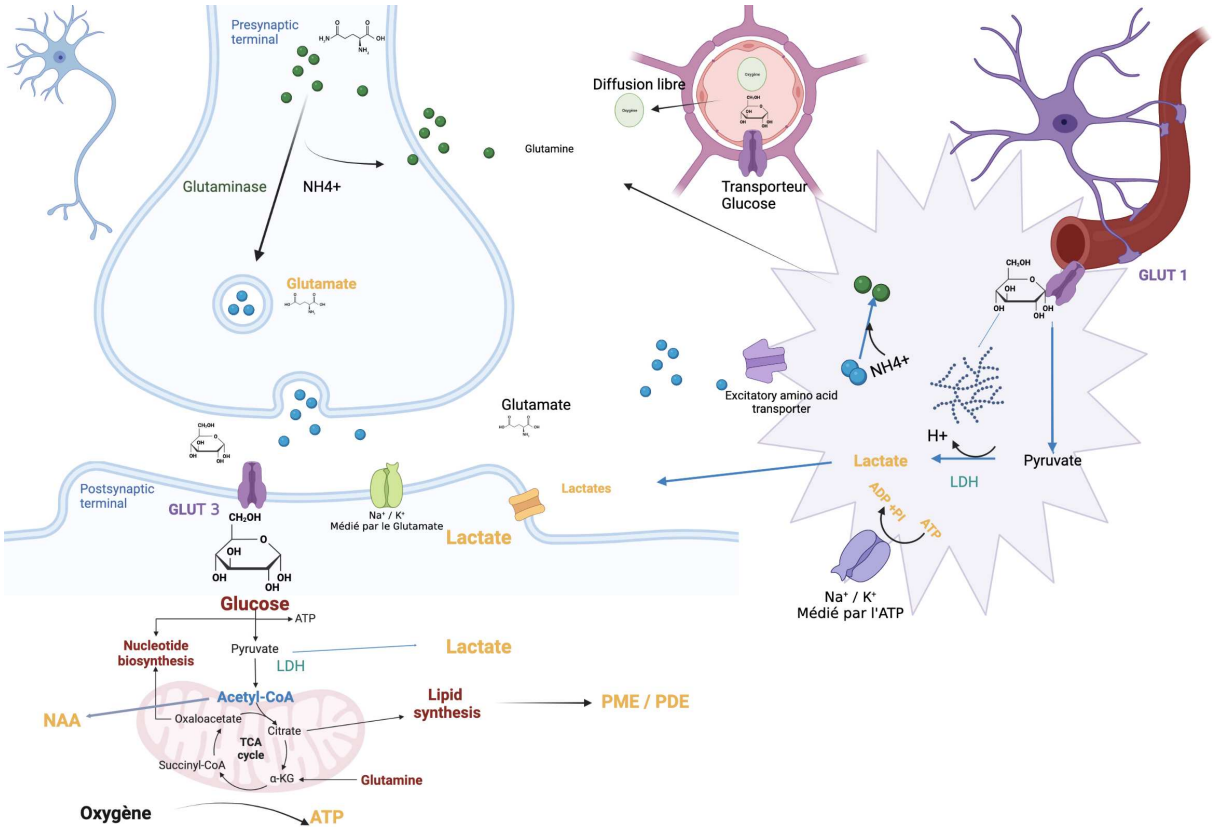


FIGURE 2.1 – Schéma du métabolisme cérébral normal.

3 grands biomarqueurs métaboliques ont été étudiés : le Glucose[25], le lactate [26][3] et le potentiel hydrogène (pH) intracellulaire[27].

2.1.1 Glucose

[28][29] Le glucose est nécessaire pour fournir les précurseurs de la synthèse des neurotransmetteurs et l'Adénosine TriPhosphate (ATP) qui alimente leurs actions, ainsi que les besoins énergétiques du cerveau non liés à la signalisation. La compartimentation cellulaire du transport et du mé-

tabolisme du glucose est intimement liée à la régulation locale du flux sanguin, et les neurones capteurs de glucose gouvernent à l'homéostasie. Le glucose est assimilé par la barrière hémato-encéphalique grâce à des transporteurs trans-membranaires spécifiques : GLUT-1. Le glucose est libéré dans l'espace intra cellulaire ou il est disponible pour l'ensemble du tissus de soutien. La concentration à l'équilibre correspond à 20% de la concentration artérielle plasmatique. 2 transporteurs rentrent en compétition à ce stade : GLUT-3 qui présente une affinité élevée pour le glucose et assure son transport de glucose dans le neurone et GLUT-1 qui présente une moindre affinité et assure le transport au sein des cellules de soutien. Ainsi les cellules neuronales restent prioritaires sur les autres concernant l'apport en glucose. Au sein des neurones, le glucose intracellulaire est ensuite phosphorylé par l'hexokinase I pour former du Glc-6-P (G6P). Cette héxokinase présente une affinité très élevée pour le glucose et ainsi assure un apport suffisant. Le G6P est la porte d'entrée dans le cycle phosphoryloxydatif de Krebs source de l'ATP de la cellule mais il est également le substrat de la voie de métabolisme anaérobie et de la voie des pentoses phosphates. Le cycle de Krebs, source de l'énergie de la cellule est tributaire de la présence d'oxygène et de glucose pour générer l'ATP - source d'énergie des fonctions cellulaires. En cas d'hypoxie, le métabolisme phosphorylo oxydatif ne peut être utilisé. La voie métabolique péférentielle est la glycolyse anaérobie. Cette seconde voie est une voie de substitution en cas d'hypoxie mais aussi est la voie de synthèse des précurseurs des acides aminés.

Dans les cellules de soutien, en particulier les astrocytes, le glucose est transformé en glycogène. Le glycogène peut être catabolisé en sens inverse lors des épisodes d'hypoglycémie physiologiques ou pathologiques et constituera la réserve de glucides des neurones dans ce cas.

2.1.2 Lactate

[26] Au sein des neurones, le lactate est synthétisé lors de la glycolyse anaérobie. Cette voie métabolique, moins efficiente sur le plan énergétique, est activée lors de l'absence d'une concentration en oxygène suffisante. Les lactates sont alors synthétisés à partir du pyruvate comme voie d'échappement au cycle aérobie de Krebs par la NADH. Au sein des astrocytes par contre, la voie anaérobie glycolytique est la voie métabolique préférentielle quelles que soient les conditions d'oxygénation des vaisseaux intra cérébraux. Ainsi les lactates sont un substrat synthétisé préférentiellement. Cette voie métabolique au sein des astrocytes s'explique par les chaînes mitochondriales elle-même et leur organisation macromoléculaire spécifique dans les astrocytes. Les lactates constituent un transmetteur permettant de faire communiquer le métabolisme neuronal et astrocytaire par l'intermédaire des navettes glucose lactate.

2.1.3 pH Intracellulaire

En conditions physiologiques, le cerveau est maintenu à un pH sans guin de 7 et un pH intracellulaire de 7,38±0.02. Cette régulation est très étroite, conditionnée par des facteurs métaboliques complexes. La régulation de ce processus est majoritairement assurée par des échanges ioniques actifs (pompes transmembranaires) et des échanges passifs (tampon intra cellulaire, canaux ioniques, aquaporines). Au sein des neurones, le signal informationnel est électrique. Les échanges de molécules transmembranaires sont complexes et régit par des équilibres que ne font pas partie du champ de notre travail. Les régulateurs principaux sont les transporteurs transmembranaires de type échangeur Na+/H+ et les pompes Na+, HCO3 et Cl-. Le ph intracellulaire est tamponné par des molécules ioniques dont la concentration et la distribution intra ou extra membranaire dépend du métabolisme cérébral au temps T.

2.2 Ischémie-reperfusion

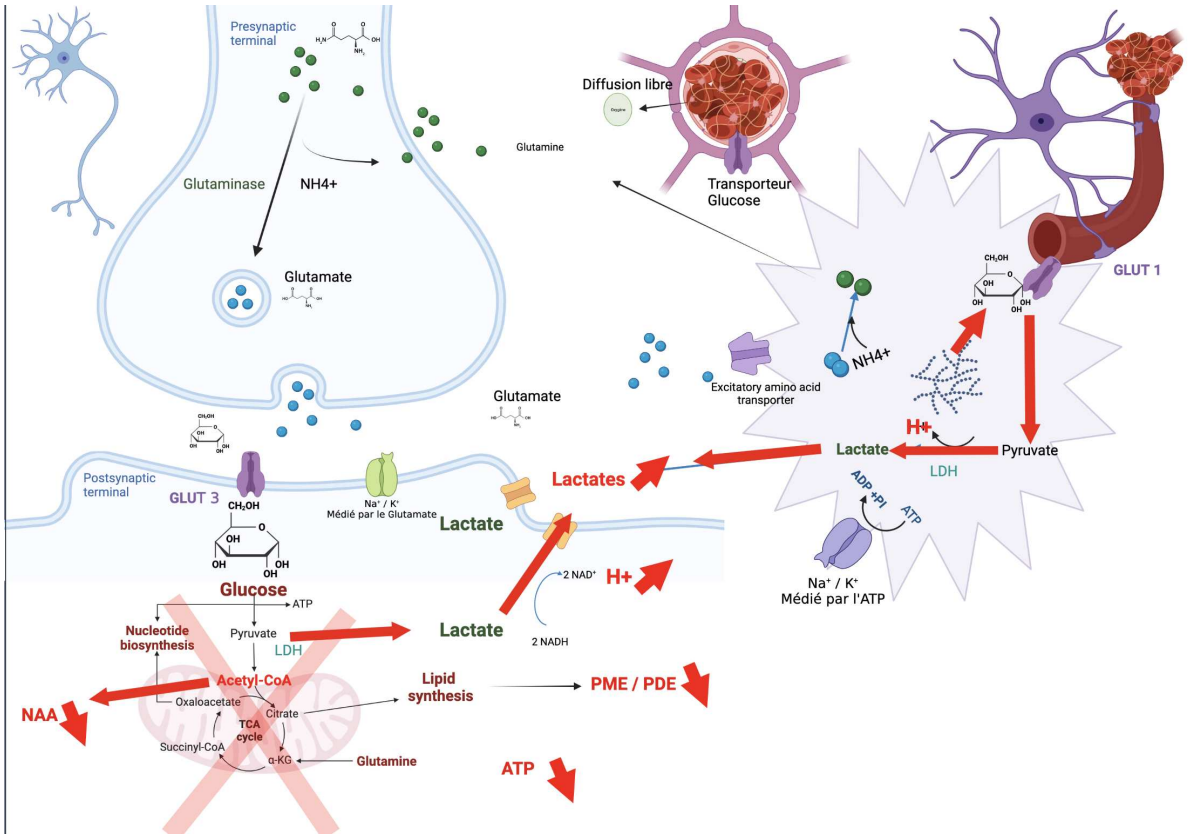


FIGURE 2.2 – Variation des paramètres lors de l'AVC ischémique

La constitution de l'ischémie secondaire à une occlusion d'un gros vaisseaux se produit lorsque le seuil ischémique est dépassé, à partir de -80% de flux sanguin perfusionnel.Entre -60 et -80% de

flux perfusionnel les neurones perdent leur capacité d'excitabilité mais il n'est pas mis en évidence de mort neuronale[4][19]. L'interruption du flux génère un effondrement du taux de glucose et d'oxygène responsable d'une chute de l'ATP. Le manque d'ATP entraîne une dysfonction des transporteurs transmembranaires. La perturbation des gradients ioniques secondaire à cette dysfonction entraîne un relargage de potassium dans l'espace extracellulaire et une entrée de calciums en intra cellulaire.

2.2.1 Noyau ischémique

L'ischémie génère une surutilisation de l'ATP par rapport à sa production. Durant les 2 premières heures de l'ischémie, l'ATP reste à un seuil de 10 à 30% de la norme selon la littérature. Cette variation initiale brutale de l'ATP entraîne des mouvements ioniques importants. La phosphocréatine intra neuronale qui constitue une réserve énergétique chute rapidement à -80% aussi. L'hypoxémie associée entraîne une dérivation du cycle de Krebs vers le métabolisme anaérobie. Cette voie des lactates entraîne une augmentation de la concentration de ceux ci associée à une baisse du pH concomitante. L'ensemble des ces perturbations iono métaboliques génèrent la nécrose cellulaire dans les 5 minutes suivant l'occlusion. Une restauration du flux sanguin cérébrale et de la perfusion des tissus avant 90 minutes permet de limiter grandement le volume du noyau ischémique constitué.[8] Quand la reperfusion se fait précocement, les premiers métabolites à se reconstituer sont la phosphocréatine et la balance adénylate (AMP, AMP ATP).La restauration de la concentration en ATP se fait plus lentement que celle de la phosphocréatine et AMP (passage de -80% à -30% en quelques heures). Toute cette restauration n'est possible qu'en présence de cellules saines résiduelles. Dans le cas d'une ischémie plus prolongée, le noyau ischémique présente une seconde chute du pool énergétique signant la mort cellulaire. Il persiste jusqu'à plusieurs heures du lactate et de glutamate, signes de réduction d'activité neuronale.[30]

En parallèle, la nécrose tissulaire induit une inflammation cérébrale [31]- traduite par l'oedème - et le recrutement de cellules immunitaires de "nettoyage" les macrocytes. Ces cellules utilisent majoritairement la voie de la glycolyse anaérobie et produisent elles aussi des lactates.

2.2.2 Pénombre ischémique

Les dynamiques métaboliques de la pénombre sont les mêmes que celles du noyau ischémique mais moins marqué., Au sein de la pénombre lors de l'ischémie, la phosphocréatine perd - 20% et la charge adénylate aussi. L'ATP chute de manière plus prononcée à -50%. Il existe une augmentation paradoxale du métabolisme du glucose dans les premières heures suggérant un relargage par le tissu de soutien associé à des GLUT-1 plus affines. On note aussi une augmentation du taux de lactates mais moins importante que dans le noyau ischémique. Le décalage entre augmentation im-

portante des lactates et moindre diminution du glucose suggère un impact plus fort sur l'oxygène que sur le glucose de l'occlusion.

Lors des premières heures de la reperfusion [32], il y a une récupération complète de la Phosphocréatine et des adénylates. La régénération de l'ATP est moins complète et moins rapide. De manière surprenante le métabolisme du glucose est diminué (- 40%) lors de la reperfusion à la phase initiale à tel point que l'on met en évidence du glutamate au sein des lésions lésées.

La dichotomie entre restauration rapide de certains métabolites et persistance de déficit des voies métaboliques dépendantes du glucose s'explique par les diminutions des activités énergivores des neurones, en particulier les activités neuronales. Ce silence neuronal persiste longtemps dans le cerveau post ischémique.

Les mécanismes métaboliques mis en jeu lors de l'ischémie associés à l'inertie de ceux ci après reperfusion font que l'évaluation :

— de la sévérité de l'AVC

— du pronostic de l'AVC même correctement reperfusé

sont des enjeux majeurs de la prise en charge des patients présentant une altération brute de l'état neurologique antérieur.

Chapitre 3

Évaluation et prise en charge

Contenu

3.1 Évaluation clinique 36

3.1.1 Évaluation clinique diagnostique 36

3.1.2 Évaluation clinique pronostique 36

3.2 Évaluation en imagerie 38

3.2.1 Protocoles 39

3.2.2 Diagnostic positif 40

3.3 Prise en Charge Thérapeutique 49

3.3.1 Schémas généraux 49

3.3.2 Modalités pratiques 51

3.4 Validation Clinique 52

3.4.1 Étude de cas 52

3.5 Conclusion 55

3.1 Évaluation clinique

3.1.1 Évaluation clinique diagnostique

L'expression clinique de l'AVC ischémique est directement liée à l'entendue de la zone de silence neuronale et aux zones fonctionnelles qu'elle atteint. Aucun des symptômes ne permet de différencier ischémie et hémorragie.[33] Les symptômes se présentent souvent sous la forme de signes cliniques négatifs et sont étroitement liés à l'anatomie vasculaire encéphalique. Ils traduisent sous forme de symptômes la souffrance ischémique du territoire hypo ou non perfusé siégeant en aval de l'occlusion (territoire d'aval). On dit que l'ischémie est systématisée au territoire artériel occlus. Si un examen clinique réalisé par un neurologue spécialisé permet souvent d'identifier la région vasculaire lésée, il n'existe pas toujours une corrélation entre symptômes et topographie de l'occlusion artérielle. Par ailleurs, il n'existe pas non plus de signes cliniques permettant de différencier zone de pénombre et zone de nécrose. Dans la zone de pénombre la variabilité des signes cliniques et leur labilité est liée à une fonctionnement on/off du silence neuronal.

Si l'on a vu que la zone de silence neuronale est responsable des symptômes manifestés par le patient, l'état ischémique ou pré-ischémique n'est pas le seul générateur d'une perturbation du fonctionnement électrique du tissu neuronale. Des maladies regroupées sous l'entité "stroke mimics" peuvent aussi mimer des symptômes d'AVC ischémique.[34][35] Leur fréquence peut représenter 20 à 50% des cas d'AVC aigus présumés. Elles peuvent être de deux grands ordres : somatique et fonctionnel.

Si une récente étude portant sur la prise en charge des "stroke mimics" a démontré que leur prise en charge à la phase aiguë générait moins de complications que celle de l'AVC, il est important avant de prendre en charge un patient pour un AVC d'avoir la preuve de l'atteinte ischémique et d'éliminer les diagnostics différentiels, au premier lieu duquel l'hémorragie intra cérébrale.[36]

3.1.2 Évaluation clinique pronostique

NIHSS

[37] Le National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) a été décrit en 1989 et permet d'établir un score de gravité des déficits neurologiques présentés par le patient(21). L'échelle est divisée en 15 items incluant une évaluation des grandes fonctions neurologiques : Conscience, Oculomotricité, Vision, Paralysie Faciale, Motricité des membres inférieurs et supérieurs, ataxie des membres, sensibilité, langage, dysarthrie, extinction et négligence. Cette échelle d'évaluation clinique va de 0 à 42

et est établie lors du premier examen clinique du patient puis lors du suivi intra hospitalier.

mRS

[38] L'évaluation pronostique clinique la plus fiable et la plus reconnue afin d'évaluer le devenir du patient est le score de Modified Rankin Scale (mRS) [39][40]. Il stratifie le handicap en 6 points :

0. Pas de symptôme du tout
1. Pas de handicap significatif malgré les symptômes ; capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles
2. Handicap léger ; incapable d'effectuer toutes les activités habituelles, mais capable de s'occuper de ses propres affaires sans aide
3. Handicap modéré ; nécessite un peu d'aide, mais est capable de marcher sans aide
4. Handicap modérément grave ; incapable de marcher et de s'occuper de ses besoins corporels sans aide
5. Handicap sévère ; grabataire, incontinent et nécessitant des soins infirmiers et une attention constants.
6. Mort

Le délai au delà duquel on considère qu'il n'y a plus de récupération possible et que l'état du patient est stable est établi à 90 jours. Ainsi la majorité des études utilise ce type de délai.

Parmi les 50 articles analysés dans une méta analyse publiée en 2007 dans le journal Stroke[39], il a été retrouvé une corrélation forte entre mRS et type d'AVC, taille de l'ischémie, résultats de la perfusion et déficit neurologique. Les comorbidités et les facteurs socio-économiques des patients doivent être pris en compte pour appliquer et interpréter correctement le mRS. Enfin, la puissance diagnostique du mRS est décrite comme supérieure à l'indice de handicap de barthel et permet ainsi de sélectionner des populations de taille plus petite. Ce score reste cependant discuté. Une méta analyse de Stroke en 2009 retrouvait des variabilités inter observateurs avec un kappa modéré à 0.46[41].

Nous avons choisi dans nos études pronostiques de dichotomiser le mRS en devenir favorable (mRS ≤ 2) et défavorable (mRS>2). Cette dichotomisation est utilisée par une majorité (22) des études publiées et permet d'obtenir une classification plus précise et statistiquement significative du handicap des patients. Par ailleurs et pour tenir compte du déficit initial de patient nous avons utilisé le ΔmRS correspondant à la variation entre le recueil rétrospectif du mRS avant l'ischémie aiguë et le mRS à 90 jours.

3.2 Évaluation en imagerie

L'ensemble de l'évaluation en imagerie est gouvernée par la fiabilité, la rapidité et la reproductibilité.

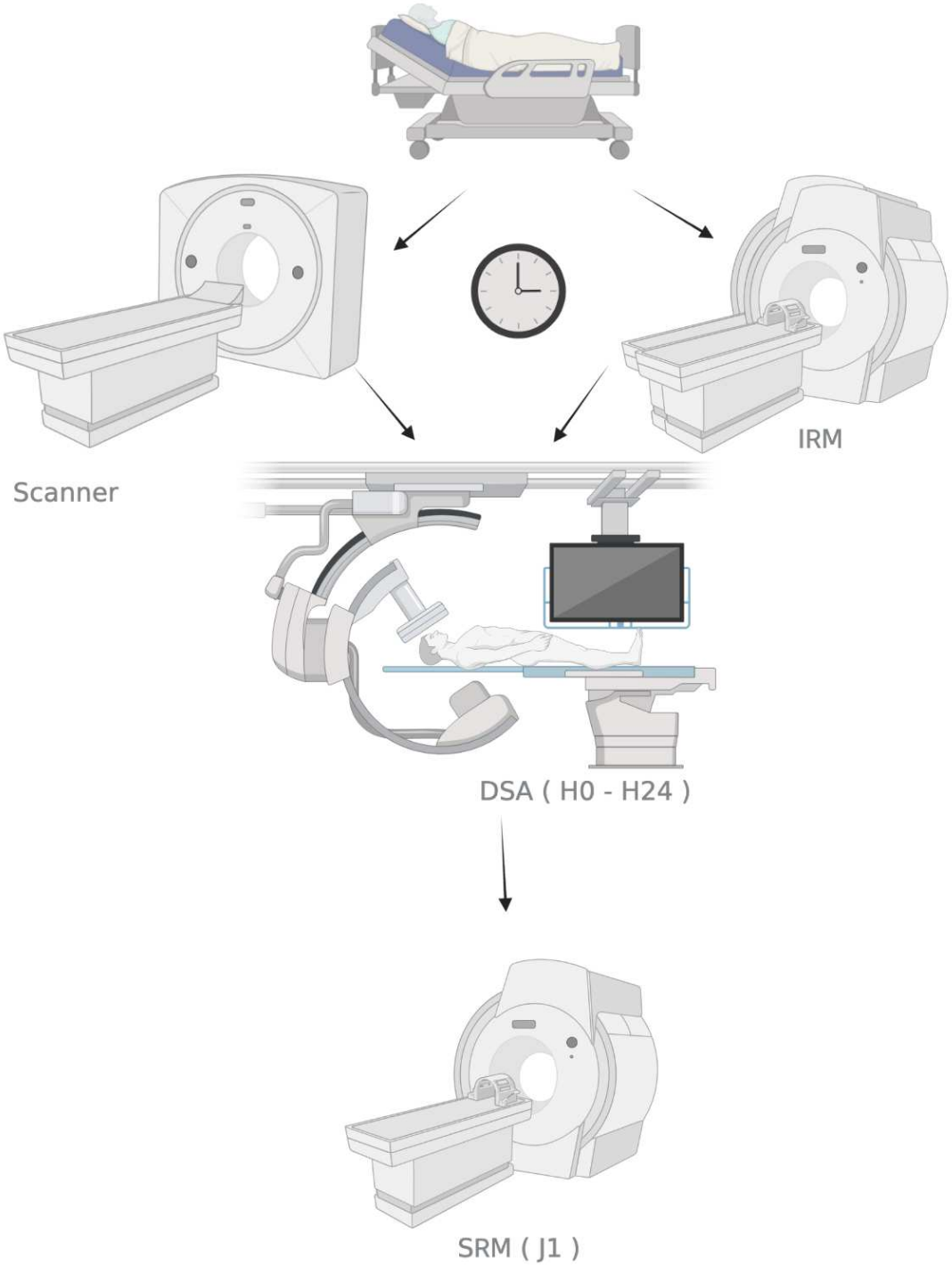


FIGURE 3.1 – Parcours diagnostique d'un patient dans le service d'imagerie.

Le parcours type d'imagerie d'un patient pris en charge pour un accident vasculaire cérébral isché-

mique comprend :

— la phase diagnostique initiale permettant d'affirmer l'accident vasculaire, ischémique. Ce diagnostic peut-être fait soit en scanner soit en IRM,

— la phase thérapeutique de thrombectomie mécanique en DSA,

— la phase d'évaluation à 24h : en IRM dans notre étude.

3.2.1 Protocoles

Projet PDS G4 : État des lieux de la permanence des soins en France - Herpe and Al. En cours.

La suspicion d'AVC peut être explorée de manière satisfaisante en tomodensitométrie ou en IRM. Afin d'établir une cartographie de l'imagerie de l'AVC et de valider notre sujet nous avons réalisé une enquête épidémiologique sur les protocoles de prise en charge à la phase aiguë des AVC.

Au sein de cette enquête, le formulaire dédié protocole AVC comprend les paramètres suivants :

— Numéro d'identification du centre, type de centre selon 3 niveaux (hôpital universitaire, hôpitaux publics, centre de radiologie privé),

— Présence d'un scanner et/ou d'une IRM,

— Prise en charge des accidents vasculaires ischémiques ou non,

— Protocole d'imagerie lors de l'AVC.

Le formulaire d'enquête a été envoyé aux 709 centres couvrant tous les centres radiologiques français, y compris les hôpitaux universitaires (n = 32), les hôpitaux publics (n =500) et les centres radiologiques privés (n = 177).

100 Centres ont répondu. Parmi les 100 répondeurs 100% recevaient lors de la permanence des soins des patients admis aux urgences non programmées pour suspicion d'AVC ischémique. 50% des centres avaient IRM et Scanner et 50% n'avaient que scanners. Parmi les 50 centres bénéficiant des deux modalités, 90% (45/50) utilisaient l'IRM pour réaliser l'imagerie de l'AVC ischémique. Les protocoles étaient dispersés en fonction des centres répondeurs mais très peu utilisaient le scanner de perfusion.

À la question : Quel protocole réalisez-vous pour la prise en charge des suspicion d'accidents AVC éligibles à un traitement aigu (TIV et/ou thrombectomie mécanique) ?

Les réponses étaient :

Protocole	Pourcentage
Scanner Crane + Angioscanner Troncs Supra Aortiques	27%
Scanner Crane + Angioscanner Troncs Supra Aortiques + Scanner de Perfusion	14%
IRM Encéphalique non injecté	36%
IRM Encéphalique + AngioMR Troncs Supra Aortiques	22%
IRM Encéphalique + AngioMR Troncs Supra Aortiques + IRM de Perfusion T2*	16%

TABLE 3.1 – Réponses aux formulaire d'enquête envoyé aux 709 centres.

Ces réponses n'étaient pas dépendantes de la nature du site questionné ($p > 0.05$).

On remarquera dans le tableau 3.1 que la somme des pourcentages est de 115%. Ceci suggère que certains centres utilisent respectivement scanner et IRM.

3.2.2 Diagnostic positif

Tomodensitométrie

Traité de Médecine 5ème Edition, Section Neurologie, Chapitre Imagerie Scanographique de l'AVC, Herpe et Al.

Deux grands cadres thérapeutiques sont isolés : patients entrant dans les critères de fibrinolyse et patients non éligibles. La tomodensitométrie sans injection de produit de contraste présente une sensibilité de 16%, alors qu'elle est de 93% avec la tomodensitométrie de perfusion et de 73% avec l'IRM à moins de 3 heures du début des symptômes. Dans le cadre des AVC de la fosse postérieure, des AVC lacunaires et chez les patients jeunes, l'IRM reste l'examen de référence. On réalise une acquisition hélicoïdale sur l'encéphale, sans injection de produit de contraste : si un hématome est détecté, la prise en charge est orientée vers une unité neurovasculaire Dans l'acquisition hélicoïdale sans injection de produit de contraste, on s'attachera à détecter (fenêtre adaptée W = 35/L = 35) :

1. une diminution de densité
2. une réduction de contraste entre la substance blanche et la substance grise
3. un effacement et un effet de masse des sillons corticaux ou de la scissure latérale

Le score Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) peut être utilisé dans les atteintes de l'artère cérébrale moyenne. Ce score s'exprime de 0 à 10. Nous retranchons 1 point au score maximal pour chaque territoire atteint . En cas de score inférieur à 7, le risque hémorragique est plus important et le pronostic défavorable. Un score de 0 signifie que tous les territoires sont atteints. Les territoires sont systématisés par atteinte vasculaire.

AngioTDM

Les séquences vasculaires artérielles centrées sur les troncs supra- aortiques sont réalisées dans un double objectif :

1. pré-thérapeutique :
   - recherche d'un thrombus proximal du polygone de Willis éventuellement éligible à une thrombectomie *in situ* par les méthodes de neuroradiologie interventionelle,
   - recherche de signe de dissection carotidienne (flap intimal, hématome mural),
2. étiologique :
   - thrombus auriculaire sur des séquences avec synchronisation cardiaque,
   - sténose des troncs supra-aortiques et étiologie : athéromateuse, dissection, caillot, compression extrinsèque,
   - vasculopathies inflammatoires et auto-immunes,
   - malformations congénitales.

Scanner de Perfusion

[42]

Les séquences de perfusion sont des séquences dynamiques consistant en une acquisition de séquences répétées dans le temps au sein d'une région d'intérêt. L'imagerie de perfusion étudie de manière dynamique le passage d'un marqueur intra artériel au sein de la zone d'étude. La variation de signal dans la Région d'intérêt (ROI) est directement liée à la concentration de marqueur au sein de la ROI. Celle-ci étant elle même liée linéairement avec la densité de vaisseaux. Cette modélisation est reprise de la théorie de la dilution d'un indicateur :

$$dm = c(t)\, Q\ \ dt$$

dm : quantité d'indicateur quittant le système
c(t) : Concentration d'indicateur injectée
Q : Débit au sein de la zone
dt : variation du temps

La variation de ces traceurs permet donc directement d'avoir accès aux nombres de vaisseaux circulants au sein de la région d'intérêt. Cette densité permet de manière directe d'appréhender l'état perfusionnel du patient. L'évolution du signal recueilli au cours du temps permet de générer une courbe de sa variation en fonction du temps. Dans le cadre de l'AVC ischémique, la région d'intérêt correspond à l'ensemble du cerveau. Cette courbe de rehaussement peut faire l'objet d'une analyse

visuelle qualitative mais aussi quantitative. La pente de la courbe représentant le flux (débit sanguin cérébral) , l'aire sous la courbe le volume de traceur circulant dans la zone d'intérêt (volume sanguin cérébral) et le pic de la courbe : le temps de transit maximale du traceur (Tmax). Sur les séquences de perfusion, on a donc accès à la capacité vasculaire cérébrale d'autorégulation ainsi que la définition de zones hypoperfusées et de zones nécrotiques. Les zones hypoperfusées mais toujours structurellement viables (pénombre) présentent des allongements de temps de transit sans diminution du flux sanguin cérébral ni du volume sanguin cérébral. Les zones d'ischémie constituée (noyau ischémique) présentent elles un effondrement du volume sanguin circulant, matérialisant l'absence de perfusion de la zone ischémique. se fait en comparant au côté controlatéral. On peut ainsi définir un mismatch perfusionnel en comparant le volume de la zone d'allongement du Tmax (pénombre) à celle de l'effondrement du Volume sanguin cérébral. L'imagerie de perfusion à la phase aiguë est très développée en particulier dans le milieu anglo saxon où la modalité de choix est principalement le scanner. Les paramètres de perfusion permettent d'encadrer la prise en charge de l'AVC. [43]

Suivi

[44] Dans le cadre du suivi des AVC, une tomodensitométrie sans injection de produit de contraste est réalisée à distance ou en cas de modification brutale de l'examen neurologique, à la recherche d'une transformation hémorragique significative qui nécessiterait alors l'arrêt des anticoagulants. Un examen complémentaire avec injection du produit de contraste peut être réalisé dans le cadre du suivi évolutif d'une dissection, par exemple.

Protocole IRM standard

[45][46] Le protocole IRM standard comprend une séquence FLAIR, une séquence Diffusion, une Séquence T2 étoile et une séquence TOF. Le protocole IRM choisi doit combiner rapidité et information suffisante à la prise en charge des patients chacune de ces séquences apporte une pierre à l'édifice du traitement.

*Séquence T2**

La séquence T2* est une séquence permettant de détecter les hémorragies intra cérébrales. La présence d'une hémorragie oriente vers le diagnostic différentiel d'AVC hémorragique et contre indique tout traitement antiaggrégant ou thrombolytique.[47]

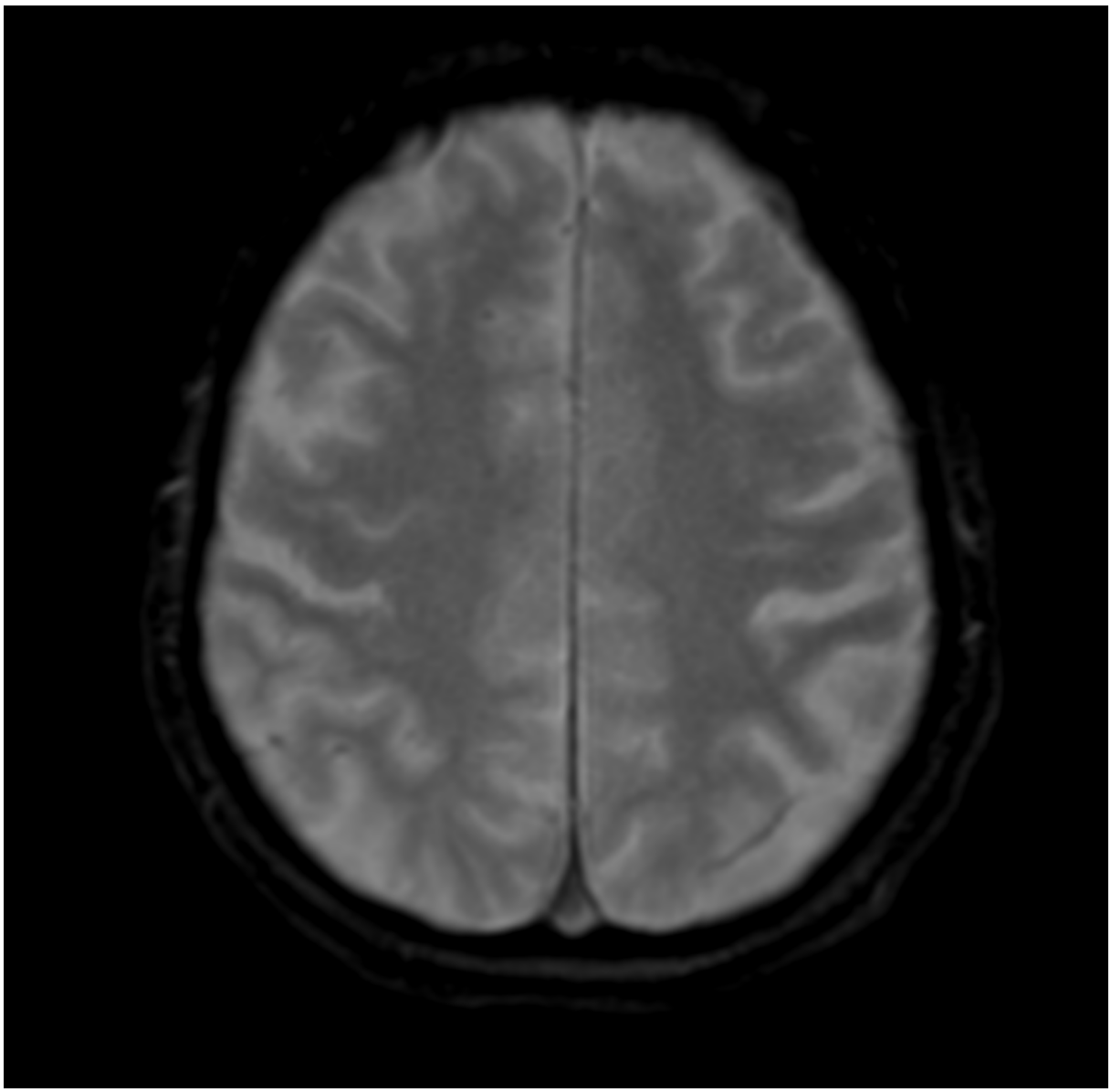


FIGURE 3.2 – Séquence T2*

Séquence T2 FLAIR

La séquence FLAIR est une séquence permettant de dépister l'œdème mais aussi un partie des diagnostics différentiels cités ci dessus. La zone ischémique en hypersignal FLAIR est une zone où la nécrose est déjà établie et où les différents tissus sont dédifférenciés.

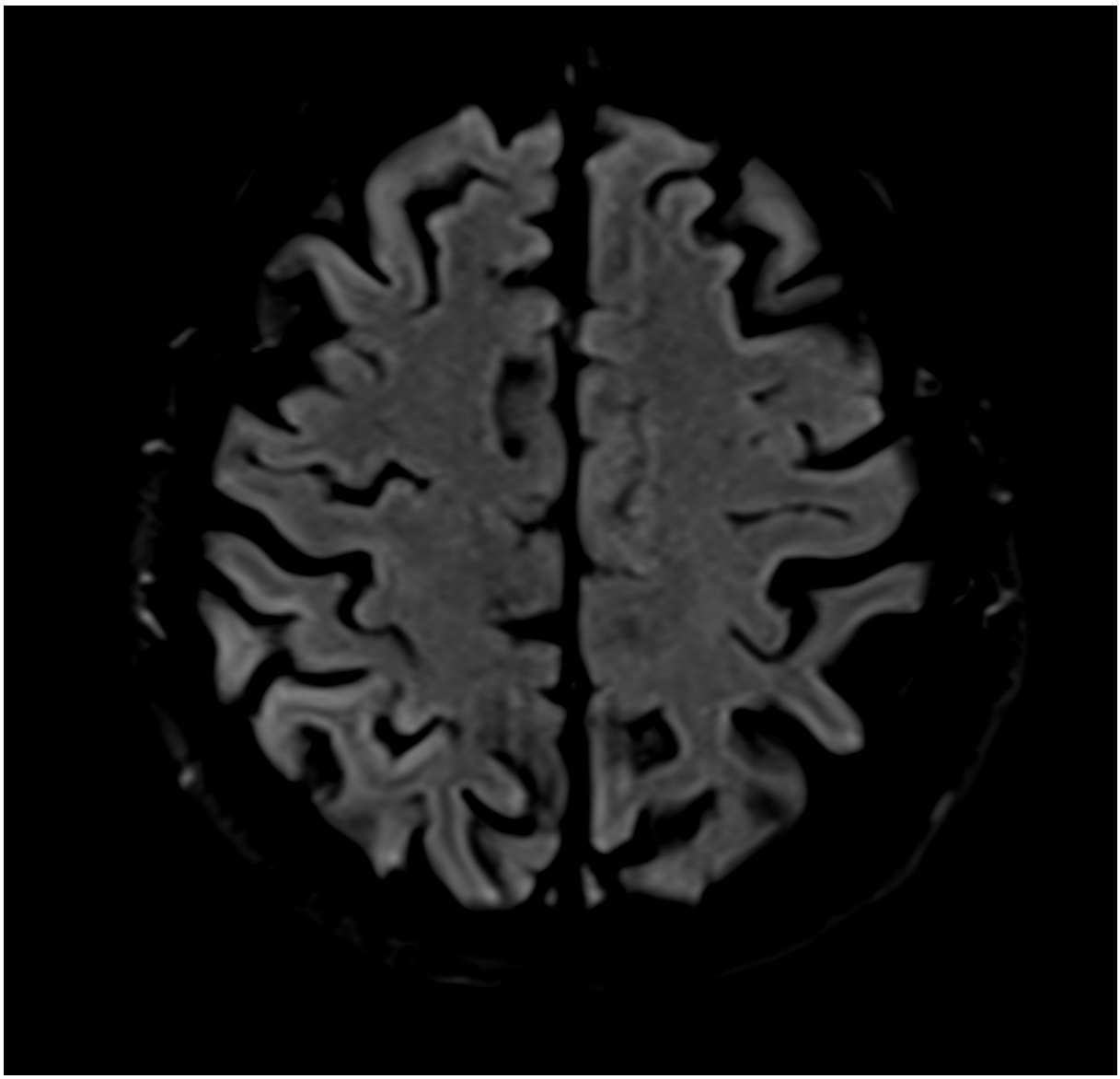


FIGURE 3.3 – Séquence FLAIR

Séquence TOF

La séquence TOF est une séquence basée sur le flux sanguin qui permet d'explorer les gros vaisseaux artériels. Elle permet d'isoler les occlusions proximales.

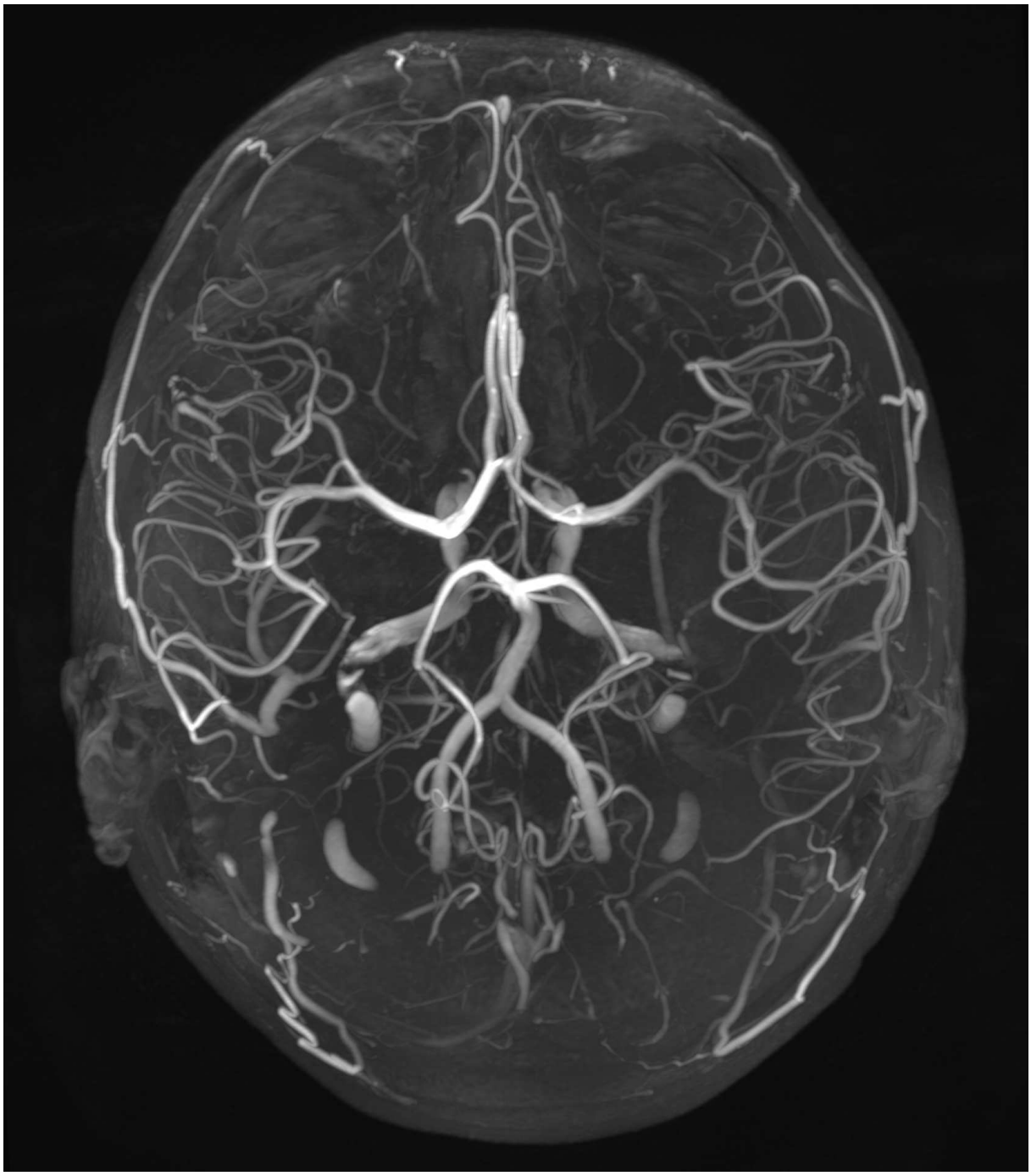


FIGURE 3.4 – Exemple d'une acquisition TOF en IRM 7 Tesla - CHU Poitiers

Séquence de Diffusion

La séquence de Diffusion est une séquence proche de l'imagerie avancée. Elle permet de mettre en évidence les différentes zones de l'ischémie sous forme d'un hypersignal. Des études ont montrés des liens entre profondeur de la restriction de diffusion, volume de l'hypersignal et pronostic fonctionnel à 90 jours. Plus le coefficient de restriction de diffusion est bas moins le pronostic est bon[48][49].

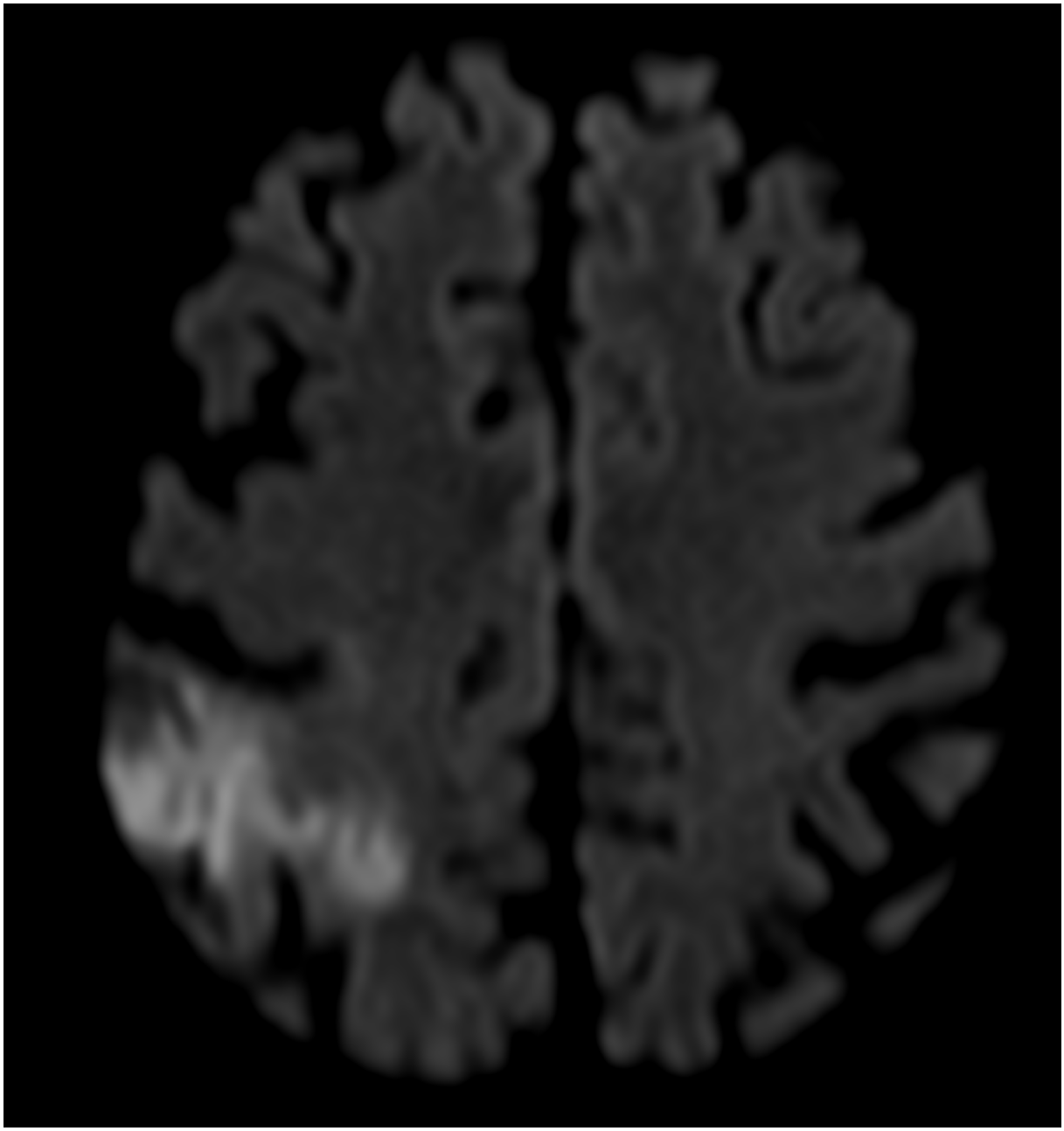


FIGURE 3.5 – Séquence Diffusion

Imagerie avancée

IRM de diffusion

[49][50] L'imagerie de diffusion est basée sur l'étude des mouvements brownien de l'eau. On parle de signal sur les séquences en diffusion mais aussi de Coefficient Apparent de Diffusion (ADC) qui correspond au degré de mobilité des molécules calculé à partir de 2 séquences de diffusion. Dans un contexte biologique normal, ces molécules d'eau sont contraintes par le milieu environnant (fibres, cellules, macromolécules, membranes), elles ont un mouvement anisotrope. À l'inverse, durant les phases d'hypoperfusion et surtout de nécrose, une dysfonction des pompes ioniques transmembranaires (transporteur Na+ /K+ /Cl- , échangeurs Na+ /H+ et HCO3 - /Cl-) génère une perte d'eau intracellulaire et l'accumulation concomitante de substances métaboliques hyperosmolaires en intra cellulaire. Cette accumulation génère un œdème intra cellulaire ainsi qu'une diminution de l'espace interstitiel. L'œdème cellulaire prédomine au niveau des cellules gliales et, accessoirement, des dendrites neuronales. Ces zones d'œdème cellulaire apparaissent en hypersignal de diffusion et en hyposignal ADC causée par une restriction de diffusion.

La présence d'un œdème cellulaire débute dans l'ensemble des zones hyperperfusées (zone de pénombre et noyau ischémique) et signe déjà une atteinte parenchymateuse de l'ischémie sans pour autant isoler seulement le noyau. L'étendue de la zone de restriction de diffusion ainsi que l'intensité de la restriction de diffusion sont deux facteurs pronostiques du patient[48][49]. En complément, la séquence FLAIR, basée sur la technique d'inversion-récupération, permet de mettre en évidence des zones présentant des lésions irréversibles du cerveau. Si le profil évolutif des données de la restriction de diffusion et de l'hypersignal FLAIR est décrit comme un facteur de datation de l'AVC. [51] L'étude DAWN portant sur la thrombectomie mécanique ainsi que de nombreuses études portant sur le pronostic per thérapeutique des patients ont inclus dans l'analyse initiale l'évaluation du décalage entre volume de restriction de diffusion et le signal FLAIR.[52]

Comme il a été démontré dans de nombreuses études, l'imagerie de diffusion présente le défaut d'avoir une reproductibilité intre opérateurs et inter opérateurs faible ainsi qu'entre les différentes machines des différents constructeurs assez faible [53]. Ainsi si c'est un facteur diagnostique et thérapeutique initial indiscutable, il est difficile de prévoir le devenir du patient sur les simples données de la diffusion[53].

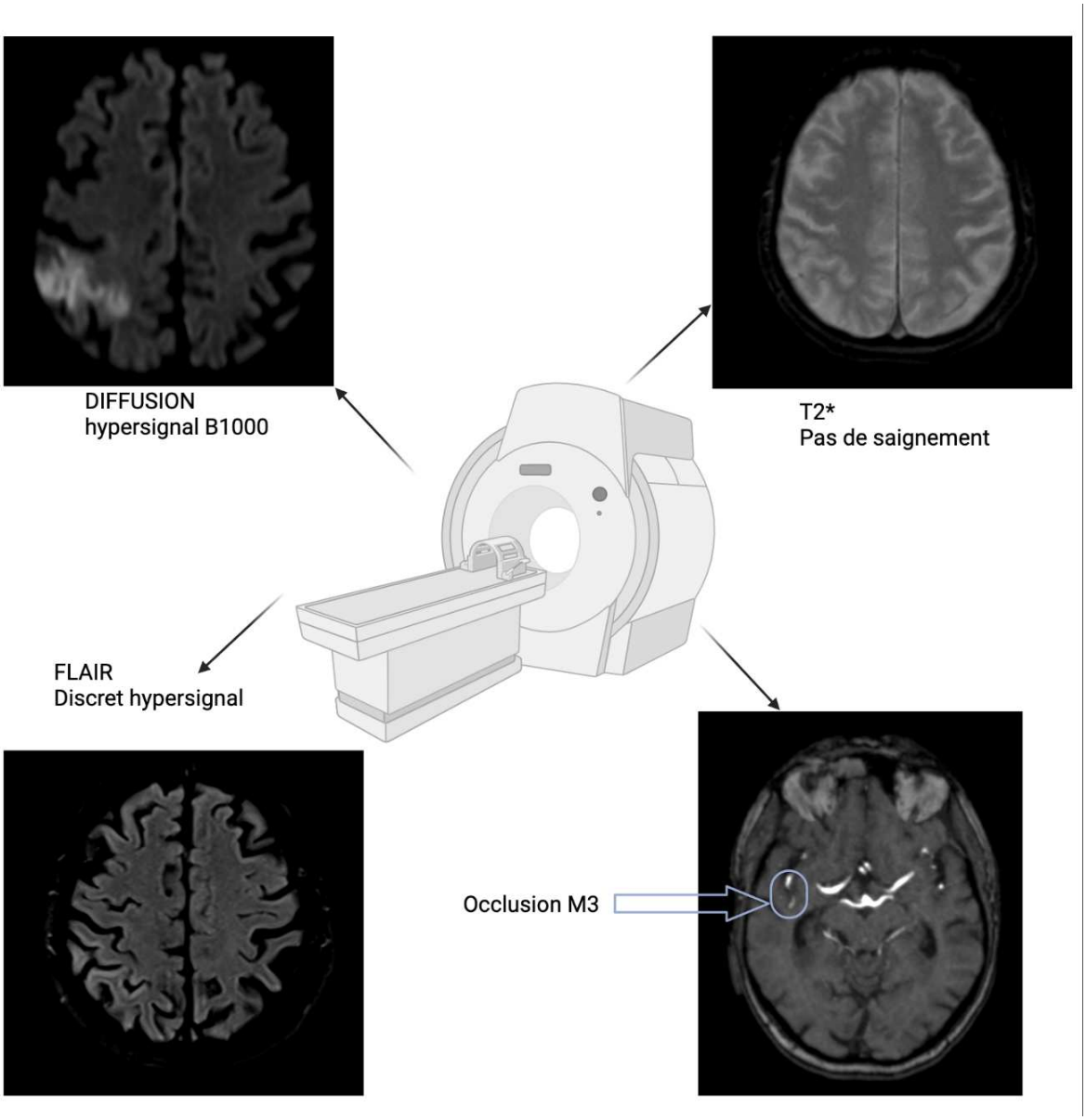


FIGURE 3.6 – IRM d'un Accident vasculaire cérébral ischémique occlusif cérébral moyen distal droit avec décalage entre hypersignal franc sur les séquences de diffusion et hypersignal FLAIR très discret

IRM de perfusion

Nous n'avons pas utilisé d'imagerie de perfusion dans nos études. Tous les patients ont été inclus sur des données cliniques et IRM.

Spectroscopie IRM

Il n'existe pour l'instant pas de grande étude validant l'intérêt de la spectroscopie dans le diagnostic initial d'AVC ischémique. Compte tenu du concept de "Time is brain" et de la faible contribution au diagnostic positif aigu il est peu probable que cette modalité d'imagerie soit implémentée au diag-

nostic initial mais plutôt à la phase aiguë après traitement. Pour l'instant, les études pronostiques sont peu nombreuses et sont basées sur l'imagerie du proton. [54][55] Une étude a assui été publiée sur l'imagerie du sodium [56].

3.3 Prise en Charge Thérapeutique

3.3.1 Schémas généraux

Le facteur le plus important dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu est le temps. Le patient victime d'un AVC ischémique perd 190 000 cellules cérébrales par minute, environ 14 000 000 000 de connexions nerveuses sont détruites par minute et 12 km de fibres nerveuses sont perdus par minute. Le cerveau vieillit de 3,6 ans pour chaque heure où il est privé d'apport sanguin. Dans notre cohorte de patients, le temps avant le traitement était de 357min ± 142,07 min.

Il existe deux modalités de traitement de l'AVC ischémique aigu. La TIV et la thrombectomie mécanique. L'utilisation combinée de ces traitement est le meilleur gage de succès de la prise en charge cependant de chacune de ces techniques présentent des indications et contre indications propres. Les récentes études concernant la prise en charge des AVCs incluent de plus en plus une prise en charge conditionnée aux données patient en particulier aux résultats des examens d'imagerie.

Thrombolyse intra veineuse

Selon les recommandations de l'Haute Autorité de Santé (HAS)[9], la perfusion intraveineuse de thrombolytique est le traitement de référence pour les patients se présentant dans les trois premières heures suivant l'apparition des symptômes. L'étude du NINDS [57] a montré que les patients ayant reçu une TIV avaient au moins 30 % de chances supplémentaires de présenter un handicap minimal à 3 mois. Une analyse groupée d'ATLANTIS, ECASS et NINDS a été publiée en 2004 [58] et a montré que la fenêtre de tPA pouvait être étendue à 4,5 heures avec un bénéfice raisonnable pour le patient. L'étude ECSASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study III)[59] a définitivement établi l'efficacité du tPA dans la fenêtre de 3-4,5 heures en montrant que les patients ayant reçu du tPA dans la fenêtre de 3 à 4,5 heures avaient plus de chances d'avoir une issue favorable (odd ratio 1,42 (IC à 95 % : 1,02-1,98, P = 0,04). La perfusion de tPA par voie intraveineuse ne peut être administrée qu'aux patients éligibles et il existe des critères d'inclusion et d'exclusion stricts, conformément aux lignes directrices sur l'AVC publiées en 2018.

L'heure d'apparition des symptômes est définie comme étant soit l'apparition des symptômes devant témoin, soit la dernière heure normale connue si l'apparition des symptômes n'a pas été obser-

vée devant témoin.

Chez les patients n'ayant pas utilisé récemment d'anticoagulants oraux ou d'héparine, le traitement par rtPA IV peut être initié avant la disponibilité des résultats des tests de coagulation mais doit être interrompu si des troubles de la coagulation étaient présents au bilan initialement prelevé.

Chez les patients sans antécédents de thrombocytopénie, le traitement par rtPA IV peut être initié avant la disponibilité de la numération plaquettaire mais doit être interrompu si la numération plaquettaire est <100 000/mm3.

Il existe des critères d'exclusion relatifs supplémentaires pour les patients dans la fenêtre de 3 à 4,5 heures qui déterminent si les patients sont éligibles pour le tPA ou non.

L'objectif principal est d'atteindre un temps de porte à aiguille (DTN) dans les 60 minutes chez ≥ 50% des patients traités par alteplase IV.

Thrombectomie mécanique

De nombreux essais ont été publiés en utilisant des approches endovasculaires. Six essais publiés entre 2014 et 2016 [60] ont montré un bénéfice à la thrombectomie mécanique pour les patients victimes d'un AVC de la circulation antérieure qui se sont présentés dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes. Ces essais ont établi l'efficacité de la thrombectomie mécanique en combinaison au traitement intraveineux. Ces études cliniques randomisées mettant en évidence la supériorité d'une stratégie thérapeuthique interventionnelle par thrombectomie mécanique en association à la TIV jusqu'à 6h après le début des symptômes dans la prise en charge des infarctus sylviens avec thrombus proximal (M1-M2) a permis d'aboutir aux recommandations officielles de la HAS publiée en 2016[9]. Deux études ont montré par la suite le bénéfice de la thrombectomie mécanique tardive. En novembre 2017, l'étude DAWN [52] mettait en évidence le bénéfice de la thrombectomie mécanique sur le traitement médical seul, pour les patients traités de 6 à 24 heures après le début des symptômes d'infarctus cérébral et l'étude DEFUSE 3 [61] montrait un bénéfice de la thrombectomie mécanique sur le traitement médical seul chez les patients traités entre 6h et 16h après le début des signes cliniques. Ces deux études, permettant d'étendre la fenêtre de prise en charge à 24h, sont basées sur des évaluations initiales en imagerie avancées avec la définition de volume infarci et zone de pénombre en diffusion [52] ainsi que le ratio volume hypoperfusé / volume ischémié (DEFUSE III)[61]

Cette intervention a révolutionné le pronostic fonctionnel des patients dans ce type d'accident vasculaire. Cependant, malgré le consensus des différentes études sur le bénéfice de la thrombectomie mécanique sur l'impact fonctionnel et la qualité de vie à 3 mois, l'évolution clinique des patients reste très variable.

Plusieurs facteurs pronostiques de moins bonne autonomie à trois mois après thrombectomie sont généralement admis : l'âge supérieur à 80 ans ; le score NIHSS initial que ce soit après TIV ou thrombectomie mécanique, le volume de l'infarctus sur les séquences diffusion, la qualité de la recanalisation intracrânienne. La réalisation d'une TIV en association à la thrombectomie mécanique semble également associée à un meilleur pronostique à trois mois.

La question de la fin de la procédure reste ainsi ouverte mais l'on considère qu'au delà de 3 tentatives[62], le bénéfice risque est en défaveur de la poursuite de la procédure. Cependant une étude récemment publiée démontre que le bénéfice d'une reperfusion efficace est supérieur au risque lié aux nombres de passages.[63]

3.3.2 Modalités pratiques

Évaluation

Qualitative

Les méthodes d'évaluation de la thrombectomie mécanique reposent sur la restitution d'un flux perfusif dans le territoire d'amont (downstream territory). La plus utilisée est l'échelle de Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) modifiée.

Il s'agit d'une évaluation qualitative. En 2014, Gaha et Al[64] objectivent respectivement des concordances modérées (k = 0,446 +/- 0,013) et très faibles (k = 0 - 0,4). Cette faible concordance, lorsqu'une même procédure est jugée par deux neuro-radiologues différents, suggère, au-delà de l'impact clinique et éthique, qu'il est difficile de comparer les études entre elles lorsque les résultats des thrombectomie mécaniques n'ont pas été évalués par les mêmes neuro-radiologues. La catégorie 2b est la plus sujette aux désaccords inter-observateurs (k = 0,242 +/- 0,025). La reproductibilité inter-observateurs est significativement augmentée lorsqu'il est demandé de juger entre une réperfusion réussie et une réperfusion non réussie (k = 0,616 +/- 0,025, p < 0,001). C'est cette dichotomie que nous avons cherché à étudier.

TICI Score

[65] Le score mTICI est un score de reperfusion du parenchyme cérébral classé en 3 grades et dont le grade 2 est subdivisé en 2a 2b. Il a été même proposé en 2014 une version "étendue" du mTICI appelée eTICI. Cette échelle incluant un grade 2c (35). C'est cette échelle que nous utilisons au CHU de Poitiers. En pratique, pour diminuer la variabilité inter opérateur forte, la plupart des études dichotomisent les résultats de la thrombectomie en échec (mTICI 0,1, 2a) et succès (mTICI 2c, 3) de la

procédure. La position du mTICI 2b reste débattue mais nous l'avons positionné en échec dans nos études.

Prospectives

Des études ont été menées soit pour quantifier le TICI (qTICI) soit pour reconstruire des données quantitatives issues de l'arteriographie (Arteriography Parametric Imaging).[66] Celles-ci ont des résultats de reproductibilité bon avec une performance pronostique similaire au TICI mais les processus de post-traitement des images ne sont pas automatisés et sont donc inutilisables en routine clinique.

3.4 Validation Clinique

3.4.1 Étude de cas

Afin de valider nos données nous avons mené des études de pratiques et de variabilités inter et intra opérateurs. Ces études ont été le support de thèse d'exercice du Dr Soualmi et du Dr Bennis.

Nous avons d'abord mené une étude de pratique dans notre salle pendant l'année 2019 afin de connaitre les variations per procédurales (179 thrombectomies mécaniques). 59.04% des procédures comprenaient un traitement par TIV. 2.2±1.5 passages de stent étaient réalisés. La dose d'exposition aux rayons X était de 752±553mgy. 116.5±51.62ml de produit de contraste iodé étaient administrés pour l'opacification de la procédure. Le temps de fluoroscopie était de 32.31±20.17 minutes. Dans 8% des cas, un stent carotidien était posé afin de lever la sténose carotidienne suspecte.

Afin d'éliminer une variabilité trop importante de notre population en particulier d'éliminer un effet expérience sur les résultats de la thrombectomie, nous avons étudié le pronostic des patients sur notre population d'étude en fonction des opérateurs. Nous avons mené pour cela une étude observationnelle rétrospective consécutive monocentrique du 1er juin 2016 au 31 décembre 2018 au CHU de Poitiers.

Pendant la procédure, les angiographies cérébrales ont été lues en aveugle par le neuroradiologue interventionnel de garde. La lecture a été effectuée en utilisant un fenêtrage standardisé sur un logiciel de lecture dédié. Le neuroradiologue interventionnel de garde a classé le patient selon une grille de lecture eTICI standardisée. Les scores eTICI ont ensuite été dichotomisés en procédure réussie (reperfusion quasi complète : mTICI 2c ou reperfusion complète, mTICI 3) ou procédure non réussie (mTICI 2b et moins).

Tous les patients analysés ont subi un examen neurologique par un neurologue senior 90 jours après l'AVC. L'examen comprenait au moins un score de Rankin modifié, sans tenir compte des résultats de la thrombectomie mécanique. Les scores mRS initial et à 90 jours ont été enregistrés. Le delta mRS (ΔmRS) a été défini comme la différence entre le mRS à 90 jours et le mRS initial. L'évolution clinique a été dichotomisée en évolution fonctionnelle favorable en cas de score ΔmRS inférieur ou égal à 2 et en issue clinique défavorable en cas de score supérieur à 2.

Données démographiques

304 patients ont subi une MT pendant la durée de l'étude soit 121,6 MT par an et 20,27 MT par opérateur. Sur ces 304 patients, 81 ont été exclus secondairement parce qu'ils avaient un thrombus avec une localisation autre que la circulation antérieure, 10 parce que le score eTICI n'était pas évaluable en raison d'artefacts de mouvement et 86 parce que leur score Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) à 90 jours n'était pas évaluable (perdus de vue). Un total de 127 patients a donc été inclus. L'âge moyen (± écart-type) des patients inclus était de 70 ans (± 17,2). En ce qui concerne les données démographiques substantielles, 37 patients avaient plus de 80 ans (29% 37/127), 19 étaient diabétiques (15% 19/127). L'indice NIHSS de base moyen était de 5,7 (± 5). 78 patients ont reçu une IVT (62,4% 78/127). Le nombre moyen de passages était de 2,1 (±1,6). Les thrombus étaient dans la circulation antérieure gauche dans 51,9% (66/127) et dans la circulation droite dans 48% (61/127). 5 MT (3,9% 5/127) ont été évalués mTICI0, 10 (7,9% 10/127) mTICI 2a, 39 (30,7% 39/127) mTICI 2b, 12 (9,5% 12/127) mTICI 2c et 61 (48,0% 61/127) mTICI 3 . Aucun des patients n'avait un score mTICI de 1 . Le ΔmRS moyen était de 3,1 (±2,4). 72 patients 56,7% (72/127) avaient un ΔmRS inférieur ou égal à 2 ; 55 (53,4% 55/127) supérieur à 2.

En utilisant la dichotomisation mTICI, le patient avec une MT réussie (reperfusion quasi complète à complète) avait un résultat significativement meilleur que le patient avec un mTICI plus faible quel que soit le mRS initial (p = 0,008). Le nombre de passages était significativement plus élevé dans le sous-groupe mTICI 2a (p = 0,003) que dans les autres groupes. Aucune signification statistique n'a été atteinte entre le nombre de passages (p=0,17) et le ΔmRS. Concernant les facteurs de risque indépendants habituellement décrits, nous avons trouvé une corrélation entre les catégories d'âge supérieures ou égales à 80 ans (p=0,03) et les catégories NIHSS initiales élevées supérieures ou égales à 18 (p=0,004) en ce qui concerne le ΔmRS. Concernant la région de l'AVC (gauche ou droite), un test du chi carré de Pearson n'a pas permis de mettre en évidence une association entre la région et le score mTICI (p=0,384) ou entre la région et le changement de Rankin (p=0,257). Aucune signification statistique n'a été obtenue entre le sexe (p=0,63), le diabète (p=0,25), le TIV (p=0,16) et la latéralisation du thrombus (p=0,26) en ce qui concerne le ΔmRS . Nous avons démontré et confirmé que le taux de reperfusion (mTICI) était un prédicteur de bon résultat clinique sans tenir compte des autres

risques identifiés. Ces résultats dans un centre à faible volume sont en accord avec les études publiées précédemment Un plus grand nombre de passage était statistiquement lié à la reperfusion finale mTICI 2a (p=0.003). Ceci peut s'expliquer par le fait que lorsque la procédure est présentée d'emblée comme compliquée mais faisable, le neuroradiologue interventionnel est tenté d'insister et donc de multiplier le nombre de passages. Au contraire, lorsque la procédure semble compliquée avec peu d'espoir de lever efficacement l'obstacle, l'opérateur préfère ne pas multiplier les passages afin d'éviter d'éventuelles complications. Un âge plus jeune et un score NIHSS plus bas étaient également directement associés à un bon résultat, ce qui s'était déjà avéré être des facteurs indépendants de bon résultat clinique. Il est particulièrement important d'évaluer l'impact de l'âge sur le résultat post-traitement car les personnes âgées représentent une proportion croissante des victimes d'AVC aigus. La méta-analyse HERMES [67] a montré un bénéfice significatif du traitement combiné avec la population âgée de plus de 80 ans, plus de la moitié des patients de cette tranche d'âge ayant atteint une autonomie fonctionnelle à 3 mois[68]. Loh Y et al avaient également démontré que les patients âgés ayant un état neurologique initial acceptable pouvaient bénéficier de la thrombectomie mécanique. Un bon résultat clinique a été obtenu pour 72% des patients de notre étude , alors qu'une méta-analyse publiée précédemment évaluait à 46% le nombre de patients ayant un score mRS 0-2 à 90 jours dans la population des thrombectomies endovasculaires. Ceci pourrait s'expliquer par nos critères d'inclusion. Nous n'avons retenu que les AVC de la circulation antérieure car ce sont les plus fréquents et les plus standardisés. Les AVC de la circulation antérieure étant de meilleur pronostic que ceux de la circulation postérieure, les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature. Cependant, certaines limites doivent être prises en compte. 86 patients (39,8%) de la population éligible ont été perdus de vue, ce qui représente une large population mais pourrait être expliqué par notre large région sanitaire. Nous n'avons pas recueilli tous les facteurs de mauvais pronostic décrits tels que le délai entre les premiers signes et le début de la thrombectomie, l'hypertension artérielle, le réseau de collatéralité, la densité du thrombus. Comme il s'agissait d'une étude rétrospective, peu de données étaient disponibles pour ces paramètres.

Nous n'avons pas étudié l'heure de début des symptômes par exemple alors qu'il s'agit d'un facteur important de pronostic. En effet au cours du temps des perturbations de l'homéostasie cérébrale surviennent et sont responsables de dérégulation métaboliques importantes, partiellement restaurée par la reperfusion. Dans le prochain chapitre nous nous intéressons au métabolisme cérébral normal puis aux modifications lors de l'ischémie reperfusion.

3.5 Conclusion

L'objet de cette introduction était de définir les mécanismes d'ischémie reperfusion depuis leurs bases anatomiques, physiopathologiques jusqu'à leur diagnostic puis leur prise en charge. Si l'on a vu la prise en charge reste très normée avec une approche combinée associant dans l'idéal thrombectomie mécanique et TIV, le mot clef résumant les phénomènes ischémie reperfusion cérébrale demeure variabilité.

— Variabilité anatomique d'abord avec seulement 20% des patients présentant une configuration anatomique modale mais aussi une latéralisation motrice différente en fonction de la préférence manuelle.

— Variabilité dans la prise en charge diagnostique avec des modalités de d'imagerie hétérogènes en France : scanner, IRM, approche hybride.

— Variabilité dans l'évaluation de la reperfusion après thrombectomie en particulier du mTICI score.

Malgré les variabilités et incertitudes nous avons cherché à définir des biomarqueurs quantitatifs permettant une évaluation pronostique à la phase hyperaiguë en thrombectomie mécanique et à la phase aiguë en SRM.

Deuxième partie

Ischémie réperfusion cérébrale à la phase hyper-aiguë : modélisation du parenchymogramme à l'aide d'une décomposition multi-échelles

Chapitre 4

Description de la thrombectomie mécanique

Contenu

4.1 Digital Subtraction Angiography (DSA) 60

4.1.1 Définition 60

4.1.2 Fluoroscopie 61

4.1.3 Agent de contraste 61

4.2 Difficultés de la technique 62

4.2.1 Acquisition 62

4.2.2 Recalage 62

4.3 Thrombectomie mécanique 65

4.3.1 Description de la technique 65

4.3.2 Modalités Pratiques 69

La thrombectomie mécanique est une procédure réalisée dans une salle de radiologie interventionnelle organisée comme un bloc opératoire, avec les mêmes contraintes architecturales et médicales. Le matériel comprend un système d'imagerie par rayons X, couplé à une table mobile sur laquelle le patient est allongé et immobile. Le radiologue interventionnel visualise en temps réel la procédure sur l'écran en face de lui.4.1

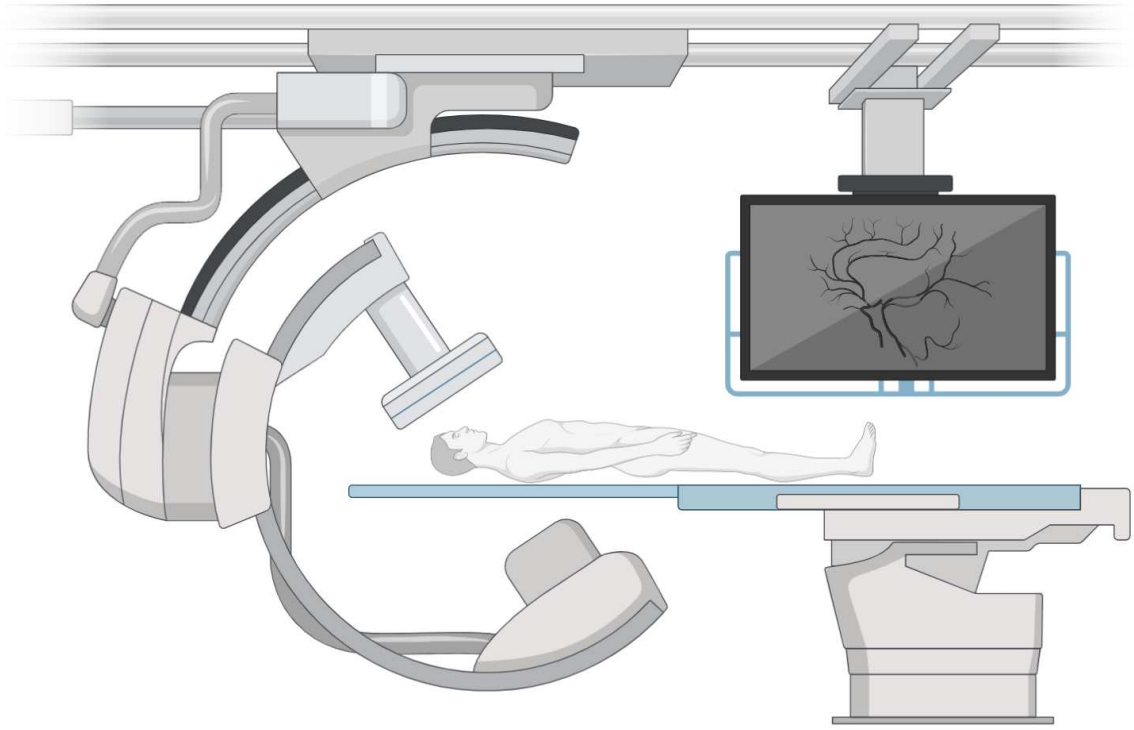


FIGURE 4.1 – Vue Globale d'une salle de Radiologie Interventionnelle

4.1 Digital Subtraction Angiography (DSA)

4.1.1 Définition

La technique utilisée lors de notre étude est la Digital Substraction Angiography. Il s'agit d'une technique de traitement numérique des images utilisant une intégration de données de fluoroscopie acquises en temps réel avec un post-processing numérique.[69] En Digital Substraction Angiography (DSA), une première image fluoroscopique sans produit de contraste est acquise (image référente), celle-ci constitue le masque. Ce masque est ensuite soustrait numériquement à la suite des images acquises (dite images flottantes). La série d'images reconstruites correspond à l'ensemble des variations nouvelles apparaissant dans l'image. Un produit de contraste à fort pouvoir atténuant (ρ) est injecté dans les artères à partir du cathéter. L'évolution de celui-ci au cours du temps, permet d'imager l'arbre vasculaire artériel, capillaire, puis veineux cérébral. L'opacification se faisant au sein d'une

seule artère (carotide ou artère cérébrale postérieure), l'imagerie des vaisseaux ne se fait que dans le territoire perfusé par le vaisseaux dans lequel a été placé le cathéter.

4.1.2 Fluoroscopie

La fluoroscopie est une imagerie de projection qui utilise les principes d'atténuation des rayons X de la même manière que la technique de radiographie conventionnelle. Des rayons X émis par une source génératrice pénètrent la région d'intérêt, puis un capteur plan situé derrière la région d'intérêt recueille le signal. Les interactions entre les rayons et la matière comprennent la diffusion élastique, l'absorption photoélectrique, la diffusion Compton et l'absorption par production de paires. Toutes ces interactions participent à l'atténuation du signal par la matière qui peut s'écrire sous la forme de :

$$I(x) = I_0 exp(-\mu\rho x),$$

$I(x)$, l'intensité du signal recueillie a une distance x

I_0, l'intensité du signal émise

ρ,coefficient massique d'atténuation

μ, coefficient linéaire d'attenuation

[70] Le signal I(x) est ensuite recueilli par un capteur plan - amplificateur d'images. Le signal analogique est converti en signal digital. Ce signal est retraité par des techniques de soustraction digitale. Les techniques de soustraction digitale incluent des transformations linéaires des valeurs d'atténuation entre masque et images flottantes pixel à pixel ou des transformation logarithmiques qui ne mesurent que la variation d'intensité des vaisseaux. Une fois le signal soustrait, les valeurs des pixels sont reconstruites sous forme d'un film puis restituées sur l'écran de contrôle de l'opérateur. Les matrices d'acquisition présentent une résolution de 1024 x 1024 pixels. Soit, dans le cadre d'une DSA standard cérébrale consistant à l'acquisition de 4 images par secondes pendant 10 secondes, la nécessité de digitaliser puis reconstruire ± 41 millions de pixels par série. Avec les progrès du matériel, L'ensemble du processus de soustraction dure quelques micro secondes si bien que la procédure peut se faire en temps réel.

4.1.3 Agent de contraste

Le processus de soustraction et l'injection de produit de contraste intra arterielle définissent la DSA. Les agents de contraste injectés au sein du cathéter correspondent à des molécules incluant des dérivés iodés. L'iode présente un numéro atomique élevé ce qui génère une forte atténuation des rayons

X. Ainsi cela augmente l'atténuation des structures dans lesquelles il circule : majoritairement les structures vasculaires (artères, capillaires et veines).

Au cours de l'injection du produit de contraste, une information anatomique est récoltée avec l'arborescence vasculaire ainsi qu'une information fonctionnelle, avec la variation de produit de contraste en fonction du temps. La combinaison des deux analyses isole 3 phases :

1. circulation rapide au sein des artères cérébrales de petite dimension
2. circulation lente au sein des capillaires du parenchyme
3. grande dimension, circulation lente au sein des veines de petite dimension.

4.2 Difficultés de la technique

4.2.1 Acquisition

La qualité intrinsèque du signal recueilli se mesure par le rapport signal sur bruit. Malgré les processus de digitalisation et de transformation qui permettent d'améliorer le rapport signal sur bruit, celui-ci est de 200 :1 contre 2000 :1 en CT scanner par exemple.[71] En effet, l'ensemble des processus d'amplification du signal reçu ainsi que la nature même de la technique d'imagerie génèrent des bruits parasites intrinsèques et extrinsèques. [72]

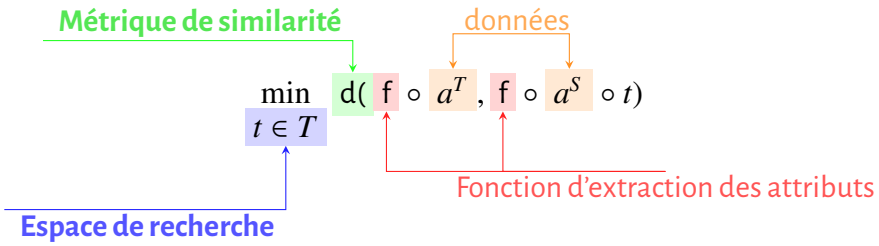
Les artéfacts intrinsèques ou bruits incluent les bruits quantiques, les bruits digitaux et les bruits électroniques. Les bruits digitaux sont liés au processus de digitalisation et les bruits électroniques au matériel utilisé. Les bruits quantiques sont eux des bruits correspondant à la fluctuation statistique du nombre de photons utilisés.

Les artéfacts extrinsèques cinétiques sont présents dans 90% des acquisitions. Ceux ci génèrent une incapacité à éliminer complètement l'anatomie sous-jacente indésirable et ne permet pas de visualiser la distalité de l'arborescence vasculaire. L'immobilisation de la tête du patient au sein de la têtière est une technique très efficace permettant de diminuer les mouvements volontaires ou non du patient. Si cette technique a une efficacité démontrée sur les mouvements amples, elle n'impacte pas les mouvements de faible amplitude de type flous cinétiques. Des processus de recalage des images sont souvent utilisés pour ré-aligner les pixels de la série afin de limiter ces distorsions.

4.2.2 Recalage

[73] Le principe du recalage consiste à appliquer une transformation entre une image fixe et une image déformée afin d'optimiser la similarité entre les deux images. Le recalage n'est pas appliqué

en routine clinique mais il est nécessaire dans le cadre de comparaison quantitative.[74] L'équation 4.2 illustre le principe régissant le recalage.



(4.1)

FIGURE 4.2 – Fonction type de recalage intégrant l'ensemble des paramètres pris en compte

A propos de la DSA, il s'agit d'un recalage intra individuel intra modalité 2D. La première image de la série d'acquisition (= référence) est réalisée sans injection de produit de contraste et sert de référence pour le recalage. Les images à recaler sont toutes des images acquises à la suite de cette première image (= images flottantes). Le crane représente l'espace de recherche et les reliefs anatomiques représentent les attributs.

Fonction d'extraction des attributs

Définition des attributs : Les attributs dans notre étude concernent des images de dimension et de modalité similaires, nous détaillerons les méthodes générales de recalage s'appliquant au recalage d'images de même modalité (DSA) en 2 dimensions.

Choix des primitives ou amers de recalage : Ces primitives peuvent être extrinsèques (fixées sur le patient) ou intrinsèques (repères anatomiques extraits ou intensité de gris). Il existe deux types d'informations concernant les primitives qui peuvent être utilisées lors du recalage : les informations spatiales et les informations d'intensité.

Méthode géométriques [75] : La définition des primitives doit être adaptée à la nature de l'image que l'on traite. En recalage géométrique 3 types d'amers peuvent être utilisés : points, courbes ou surfaces. Le choix se fait afin d'optimiser la robustesse des primitives : répartition homogène sur l'ensemble de l'image, variation la plus faible possible lors de la survenue d'artéfacts de type bruit quantique ou flou cinétique, faible variation au cours des acquisitions et reproductibilité des mesures d'extraction de ces primitives. L'extraction est faite soit manuellement, soit par méthodes automatisées soit par méthodes semi automatisées. La suite du recalage consiste à superposer les images en identifiant les distances entre primitives initiales et primitives sur l'image recalée afin de diminuer au maximum ces distances sur l'ensemble des amers.

Méthodes iconiques La méthode iconique est basée sur une convergence d'intensité entre les 2

images à recaler. Cette méthode n'utilise pas de métriques géométriques pour le recalage mais utilise des caractéristiques de premier et de second ordre des informations d'intensité : valeur des niveaux de gris, histogramme de répartition, agencement. Elle peut s'appuyer sur des méthodes de transformation du signal ou sur le signal lui-même.

Méthodes hybrides Des techniques combinatoires utilisant fonction méthodes géométriques et iconiques permettent d'obtenir des résultats encore plus affinés et convergents. Ces méthodes performantes sont assez couteuses en temps de calcul.

Espace de Recherche

Différents types de transformation peuvent être appliquée à l'image afin d'obtenir la meilleure correspondance possible. Les transformations peuvent être paramétriques ou non, globales ou locales, rigides ou non-rigides.

> Affines : Les transformations globales ont un impact sur l'ensemble de l'image transformée et sont souvent décrites comme des transformations en coordonnées homogènes. Parmi les transformations paramétriques globales, les transformations rigides et les transformation affines sont dites linéaires car elle sont décrites dans un espace à 1 dimension. Les transformations rigides consistent en une combinaison de rotation et translation. Ces transformations conservent les angles et les rapports de symétrie entre les classes. Les similitudes euclidiennes multiplient l'ensemble des distances de l'image par un facteur commun. Les transformation affines permettent des distorsions de l'image (étirement et cisaillement) mais le parallélisme est conservé.

> Non linéaires [76] : Ce type de transformation permet d'évaluer les déformations locales au sein de l'image. Ces transformations sont dites élastiques car toutes les déformations locales sont possibles au sein de l'image. Ces transformations sont non linéaires et sont traitées par des transformations paramétriques ou non. Nous n'avons pas retenu ces méthodes car elles étaient à risque de mauvaise classification des variations d'intérêt (opacification progressive des artères) qui auraient pu être prises pour des déformations locales.

Métriques de similarité

La mesure de similarité dépend de la nature du recalage appliqué.

Recalage géométrique : Il existe plusieurs types de primitives utilisées soit point-point, soit point-courbe, soit courbe-courbe. Le critère de similarité point-point est la distance euclidienne (2-distance) entre ces 2 points. Les principaux critères de similarité principaux point-courbe ou courbe-courbe sont : Moyenne du carré de la distance sur l'ensemble de l'image, Cartes de distance, Distance de

Hausdorff (mesure de l'éloignement entre deux sous ensemble d'un espace métrique) et mesure de courant.

Recalage Iconique [77] : Les mesures de similarité iconique inclue les distances L2, les distances Lp et les distances Hs. La distance de Wasserstein est une bonne notion de distance entre mesures de probabilité.

Méthode d'optimisation

Le recalage est un problème d'optimisation. L'objectif doit être optimisé afin de limiter au maximum la divergence entre l'image fixe et l'image objet. Plusieurs méthodes ont été développées en fonction de la fonction de transformation utilisée, des primitives étudiées et des critères de similarité définis. Le point commun entre ces méthodes est qu'elles cherchent le critère de dissimilarité le plus faible. ° Méthodes basées sur les gradients : Les plus utilisées des méthodes d'optimisation sont Powell brent, quasi Newton, descente de gradient standard, adaptative stochasic gradient descent.

° Méthodes basées sur l'évaluation.

Nous n'avons pas eu besoin de méthode d'optimisation car nous avions accès assez facilement à l'optimal numérique.

Nouvelles approches

A noter que depuis 2 ans, des techniques dérivées de la segmentation par réseau Unet apparaissent : la virtual DSA [78]. Cette technique d'extraction des vaisseaux semble efficace pour l'exploration des patients chez qui de nombreux artefacts cinétiques sont présents. Cette technologie n'était pas disponible lors de l'acquisition de notre série. La DSA est la méthode d'imagerie qui permet de réaliser la procédure thérapeutique qui nous interesse et que nous allons décrire ci dessous : la thrombectomie mécanique.

4.3 Thrombectomie mécanique

4.3.1 Description de la technique

[79] Lors de cette procédure, l'on introduit un cathéter par l'artère fémorale ou l'artère radiale puis l'on chemine au sein des artères sous guidage fluoroscopique et sous opacification régulière à l'aide de produit de contraste.

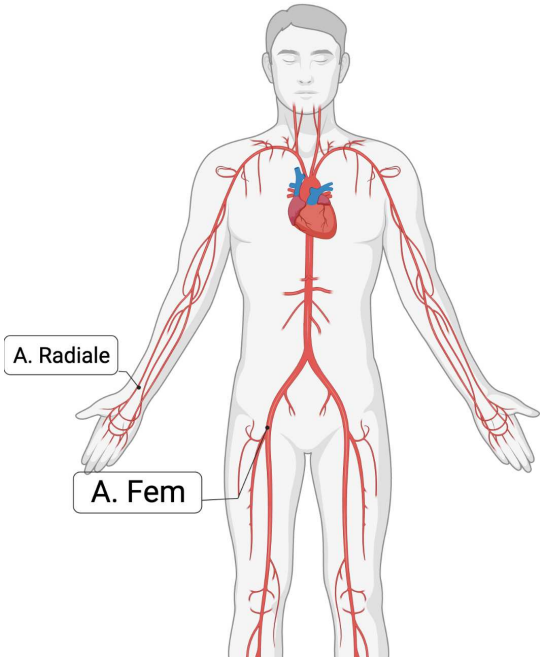


FIGURE 4.3 – Anatomie des artères du corps humain avec les deux voies d'abord artérielles possibles : fémorale et radiale

Une fois le cathéter en place on réalise l'acquisition d'une série d'images injectées au sein de l'artère carotide interne droite ou gauche (dans le cadre de l'artériographie cérébrale) ou de l'artère vertébrale droite ou gauche.



FIGURE 4.4 – DSA avant Thrombectomie avec amputation de l'arborescence artérielle cérébrale moyenne

Une fois le cathéter en place au sein de la carotide interne, il est possible d'utiliser un cathéter plus fin afin d'aller au contact du thrombus responsable de l'occlusion artérielle si cette occlusion est

constatée sur l'imagerie pré opératoire mais aussi lors de la DSA per opératoire.

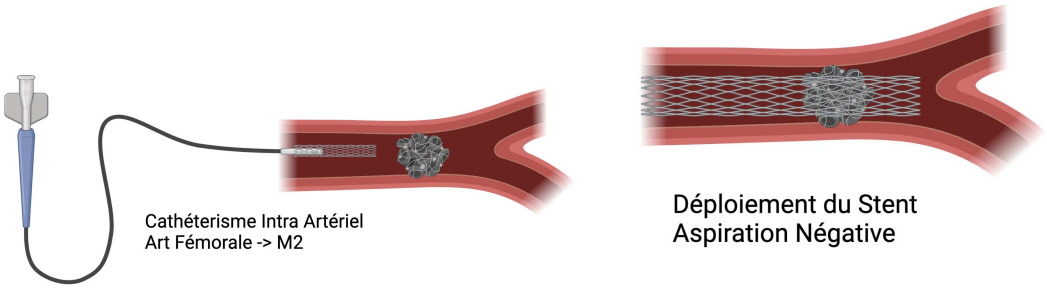


FIGURE 4.5 – Cathétérisme de l'artère occluse (à gauche) et déploiement du stent et aspiration du thrombus (à droite)

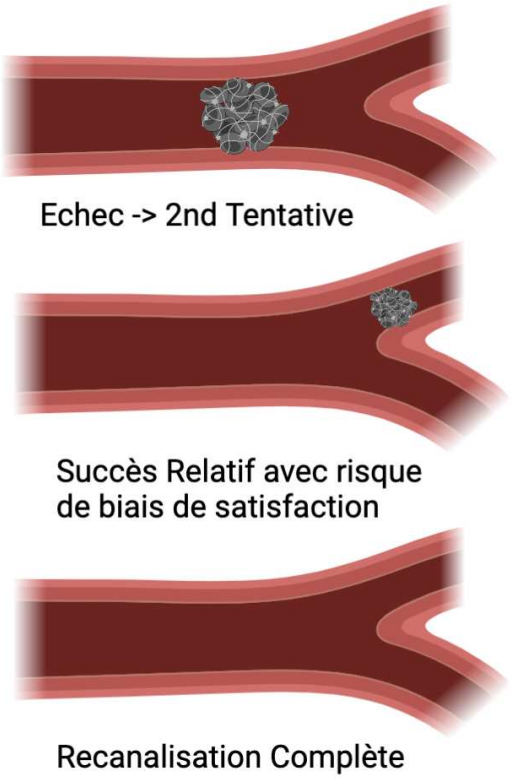


FIGURE 4.6 – Evolutions possibles de la procédure de thrombectomie : Echec, Réussite partielle, succès

Ce cathéter dispose d'une structure à maille ouverte tubulaire (stent) permettant d'écraser contre les parois le thrombus. Une fois écrasé, une aspiration négative appliqué au microcathéter permet de retirer le thrombus et de réaliser une recanalisation de l'artère occluse. L'opacification post-procédure permet de rétablir tout ou partie de l'arborescence artérielle.

Il s'agit d'une procédure complexe dont le nombre de tentatives dépendent de bons nombres de facteurs quantitatifs (Taux d'irradiation, durée depuis le début des symptômes, âge du patient) mais aussi de facteurs qualitatifs dont l'évaluation de la restitution de la reperfusion.

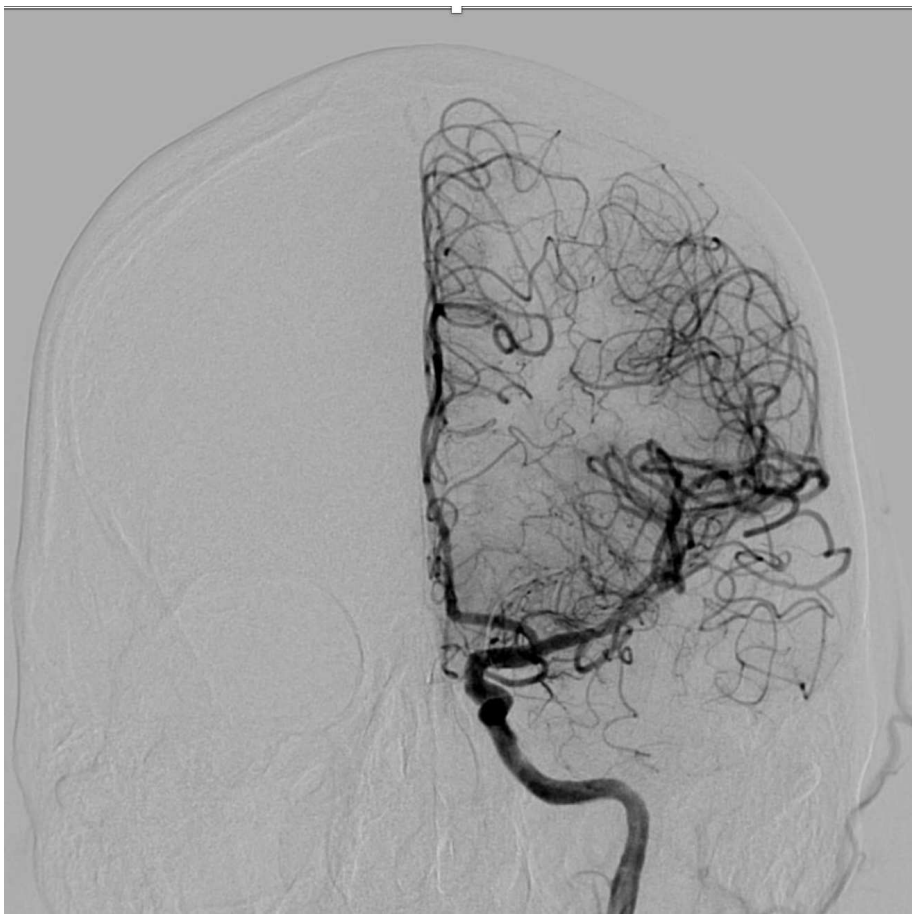


FIGURE 4.7 – DSA après Thrombectomie mécanique avec restitution de l'arborescence artérielle cérébrale moyenne

La thrombectomie mécanique peut nécessiter la répétition de la procédure. Chaque passage mécanique intra artériel génère des lésions histologiques et un taux de complication de celle-ci proportionnel au nombre de tentatives. La complication principale étant le saignement au sein de la zone d'ischémie.

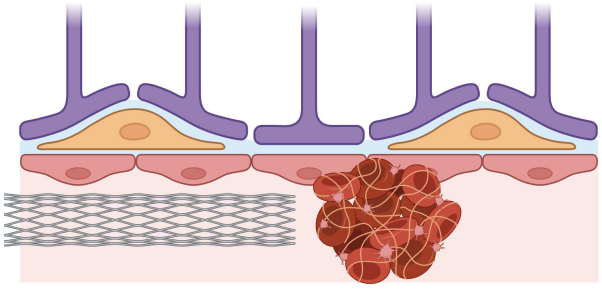


FIGURE 4.8 – Paroi Vasculaire normale avant stent

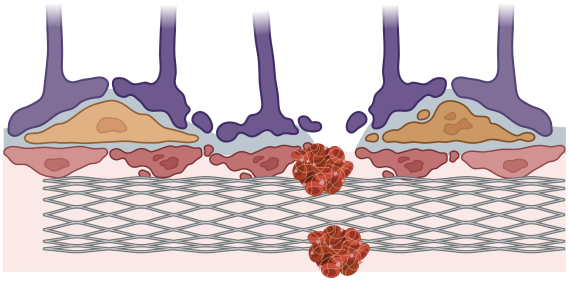


FIGURE 4.9 – Paroi vasculaire ischémique avec stent déployé

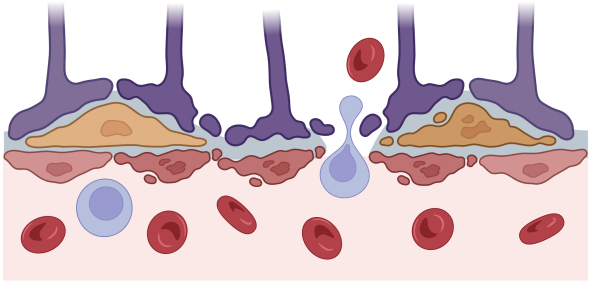


FIGURE 4.10 – Paroi vasculaire ischémie après rétablissement du flux. Issue de cellules macrophagiques et Hématies causant oedème et hémorragie potentiels

4.3.2 Modalités Pratiques

Sur le plan pratique, dans notre centre, l'ensemble des acquisitions poursuit un protocole identique avec un matériel identique.

Un cathéter Newton TERUMO (n°RFEH15010M), 5 french, a été introduit par l'artère fémorale jusqu'à l'artère carotide interne, et l'étude radiologique a été réalisée par vue conventionnelle antéro-postérieure et de profil (capteur biplan SIEMENS Axium - Artis (Allemagne). Les paramètres d'acquisition étaient normalisés : une tension de 76kV et un ampérage de 120mA, une collimation de 4,8 cm, et une cadence de 3 images par seconde). L'agent de contraste (Iomeron 300mg/ml, Iomepro, BRACCO, Italie), a été injecté dans l'artère carotide interne à un taux de 4 cc/seconde, à une dose de 8 ml, en utilisant un injecteur automatique MEDRAD (Mark V pro VIS, Bayer Healthcare, USA). Une soustraction numérique a été réalisée pour l'étude angiographique à l'aide du logiciel de reconstruction SIEMENS.

Une acquisition DSA a été réalisée avant et après la thrombectomie mécanique. Des acquisitions dynamiques de rayons X ont été réalisées dans le temps : 2 images par seconde pendant 20 secondes après l'injection intra-artérielle aboutissant à un ensemble de 40 images de la phase artérielle, de la phase parenchymateuse puis de la phase veineuse. Les données ont ensuite été extraites à l'aide de la station Maincare PACS dans des fichiers DICOM, puis traitées à l'aide des algorithmes.

Les acquisitions se font dans deux plan orthogonaux dont l'enregistrement des images numérisées est synchronisée. Lors d' une étude de pratique dans notre salle pendant l'année 2019 : L'exposition aux rayons X était de 752±553mgy. la dose de produit de contraste administrée était de 116.5±51.62ml pour l'opacification de la procédure. Le temps de fluoroscopie était de 32.31±20.17 minutes.

Si l'évaluation des caractéristiques intrinsèques de la procédure est assez facile (constantes physiques et données temporelles), l'évaluation du succès ou non de celle-ci est beaucoup plus complexe. Le prochain chapitre va décrire les différentes méthodes d'évaluation ainsi que leurs performances respectives.

Chapitre 5

Etat de l'art de l'évaluation de l'ischémie-reperfusion lors de la procédure de thrombectomie mécanique

Contenu

5.1 Évaluation qualitative et semi-quantitative de la procédure 72

5.1.1 Évaluation qualitative : Visuelle 72

5.1.2 Évaluation semi quantitative : mTICI et eTICI score 73

5.2 Évaluation quantitative de la thrombectomie mécanique 74

5.2.1 Automatisation du mTICI par machine learning 74

5.2.2 Imagerie quantitative en artériographie 74

5.2.3 Limites de ces méthodes 75

5.1 Évaluation qualitative et semi-quantitative de la procédure

5.1.1 Évaluation qualitative : Visuelle

La première évaluation de la levée de l'obstacle se fait par une évaluation visuelle qualitative du radiologue opérateur. Cette évaluation s'attache à :

1. identifier la restitution d'une arborescence artérielle par comparaison aux représentations mentales connues des arborescences artérielle encéphalique modales. Cette analyse est basée sur l'oeil du radiologue opérateur qui confronte l'arbre vasculaire projeté à ses connaissances anatomiques, son expérience subjective et objective.
2. Identifier des obstacles résiduels ou des sauts de calibre. Les vaisseaux apparaissent comme des structures tubulaires régulières branchées entre elles sous une forme d'arborescence. Une interruption dans la régularité de cette arborescence soit nette soit en queue de radis fait évoquer un thrombus ou une sténose intra crânienne. La zone d'occlusion est caractérisée selon la nomenclature suivante :
    - Occlusion en " T " : embole jusqu'à la terminaison de l'Artère Carotide Interne.
    - Artère Cérébrale Moyenne proximale : Occlusion du tronc M1 au niveau ou à proximité de l'artère lenticulostriée.
    - Artère Cérébrale Moyenne distale : Occlusion du tronc M1 distale par rapport aux artères lenticulostriées.
    - M2 : occlusion de la division au-delà de la bifurcation de M1.
    - Artère Vertébrobasilaire.
    - Artère Cérébrale antérieure.
    - Une occlusion de l'Artère Carotide Interne proximale peut être présente en même temps qu'un embole intracrânien et doit être signalée séparément.
3. Identifier la cinétique d'écoulement des flux à la recherche de zone de ralentissement ou de stagnation du produit de contraste. Cette analyse dynamique est basée sur le principe de flux convectif et flux diffusif. Dans un vaisseau de calibre normal, normalement perfusé, le produit de contraste se déplace en même temps que le sang dans une dilution conservée homogène. L'opacification se fait sans ralentissement ni surdensité. Dans un vaisseau occlus, le flux convectif se heurte à une zone tampon au sein de laquelle la pression est importante. A ce niveau, la pression de la poussée du flux convectif est inférieure à la pression locale cette zone de sang stagnant. La densité en produit de contraste s'homogénéise au cours du temps par le

mouvement ralenti de ces molécules diffusantes. Le vaisseau occlus, présente ainsi un ralentissement du flux en son sein ainsi qu'une sur opacification de celui -ci. Le radiologue expérimenté repèrera là une anomalie de canalisation.

4. Identifier la densité de réseau de suppléance par des collatérales Plusieurs scores ont été établis pour quantifier la densité de collatérales artérielles capable de suppléer de manière transitoire ou définitive à l'occlusion. Ceux ci peuvent etre résumé :

Grade 1 : Aucune collatérale visible au niveau du site ischémique.

Grade 2 : Collatérales lentes à la périphérie du site ischémique avec persistance d'une partie du défaut.

Grade 3 : Collatérales rapides vers la périphérie du site ischémique avec persistance d'une partie du défaut et vers une partie seulement du territoire ischémique.

Grade 4 : Collatérales avec flux sanguin angiographique lent mais complet du lit ischémique par la phase veineuse tardive.

Grade 5 : Flux sanguin collatéral complet et rapide vers le lit vasculaire dans l'ensemble du territoire ischémique par perfusion rétrograde.

5.1.2 Évaluation semi quantitative : mTICI et eTICI score

[80] Le score de TICI s'est vu rapidement modifié pour un score mTICI.

Le score mTICI est le score établi afin de permettre d'optimiser la reproductibilité dans la lecture des images. Celui ci est dérivé des scores de recanalisation utilisés dans l'infarctus du myocarde et utilise une échelle gradée de 0 à 3 avec 6 stades. Cette classification est basée sur la perfusion antérograde de la zone distale située en aval de l'occlusion.

Grade 0 : Pas de perfusion. Pas de flux antérograde au-delà du point d'occlusion.

Grade 1 : Pénétration avec perfusion minimale. Le produit de contraste passe au-delà de la zone d'obstruction mais ne parvient pas à opacifier l'ensemble du lit cérébral distal de l'obstruction pendant toute la durée du parcours angiographique.

Grade 2 : Perfusion partielle. Le produit de contraste passe au-delà de l'obstruction et opacifie le lit artériel distal à l'obstruction. Cependant, la vitesse d'entrée du produit de contraste dans le vaisseau distal de l'obstruction et/ou sa vitesse d'élimination du lit distal sont sensiblement plus lentes que son entrée et/ou son élimination dans des zones comparables non perfusées par le vaisseau précédemment occlus, par exemple l'artère cérébrale opposée ou le lit artériel proximal de l'obstruction.

Grade 2a : Seul un remplissage partiel (2/3) de l'ensemble du territoire vasculaire est visualisé.

Grade 2b : Le remplissage complet de tout le territoire vasculaire attendu est visualisé, mais le remplissage est plus lent que la normale.

Grade 3 : Perfusion complète. Le flux antérograde dans le lit distal de l'obstruction se produit aussi rapidement que dans l'obstruction et l'élimination du produit de contraste du lit impliqué est aussi rapide que celle d'un autre lit non impliqué du même vaisseau ou de l'artère cérébrale opposée.

De nombreuses études ont été publiée sur la reproductibilité intra et inter opérateur qui sont décrits dans la littérature entre [0.31 et 0.82].Ainsi ce score s'est vu sous divisé en eTICI (extended TICI) [80] qui ajoute un un grade 2c correspondant à une reperfusion presque complète avec persistance d'un ralentissement distal associé ou non à des micro caillots distaux.

Celles-ci plaident dans leur conclusion pour la création d'échelles d'évaluation reproductibles permettant d'orienter de manière objective la prise en charge des patients mais aussi de créer des standards reproductibles dans l'évaluation des réponses aux traitements.

5.2 Évaluation quantitative de la thrombectomie mécanique

5.2.1 Automatisation du mTICI par machine learning

Un premier axe consiste à automatiser l'évaluation du mTICI en conservant les images natives telles quelles à l'aide de réseaux de neurones convolutifs. A partir de scores mTICI définis par les experts et des données de l'angiographie digitale soustraite des réseaux de neurones sont entrainés à classifier les TICI. Une étude de 2021 a ainsi montré une reproductibilité intra et inter similaire à celle des experts pour un réseau de type Encoder – GRU – Classifier avec des valeurs entre 0.65 pour les mTICI 2b à 0.84 pour les mTICI 0/1.[81] Une autre étude de 2022 utilisant du machine learning retrouvait une performance diagnostique élevée pour la classification dichotomisée de mTICI (0,1,2a vs 2b,2c,3) avec une aire sous la courbe de 0.90 pour les projections latérales. Dans 90% des cas les patients étaient correctement classifiés par le réseau de 3 CNN. [82].

5.2.2 Imagerie quantitative en artériographie

Les données d'API sont calculées après analyse du profil de la courbe de variation d'atténuation en fonction du temps de la région d'intérêt. Cette mesure est possible grâce au propriété intra vasculaire du produit ainsi que la relation linéaire entre concentration de produit de contraste et variation d'intensite du signal d'atténuation. Les données sont recueillies lors de l'acquisition angiographique

par l'étude de la variation d'intensité du signal dans la région d'intérêt. Le profil de rehaussement présente des caractéristiques évocatrices d'une fonction gamma et ainsi l'extraction des paramètres est réalisée après un gamma fitting de cette courbe de densité en fonction du temps. L'application de cette transformation permet d'isoler 5 paramètres standards fonctionnels : le temps d'arrivée du bolus (BAT), le temps jusqu'au pic (TTP), le temps de transit moyen (MTT), l'aire sous la courbe (AUC) et le temps jusqu'au rehaussement maximal (PH).Les projections 2D lors de l'acquisition génèrent des superpositions entre artères, veines et parenchyme. Dans la plupart des études s'intéressant à l'imagerie paramétrique angiographique, une première phase de segmentation semi automatisée ou manuelle est réalisée.

Une étude de 2022 des auteurs ont cherché à quantifier la perfusion cérébrale après thrombectomie afin d'établir un score TICI quantitatif[66]. Cette étude présente des caractéristiques intéressantes : les auteurs ont utilisé un seuillage arbitraire du bruit de fond qu'ils ont défini comme tout ce qui présentait une variation de moins de 7% du signal et ils ont utilisé le concept de parenchymogramme, consistant à la phase de l'exploration DSA lors de laquelle les capillaires sont traversés par le produit de contraste. Cette phase parenchymateuse correspond en fait à la phase de perfusion que l'on cherche à étudier. En revanche, au cours de cette étude de nombreuses taches de segmentation manuelle sont à effectuer en particulier le territoire d'amont (downstream territory).

5.2.3 Limites de ces méthodes

Toutes les méthodes d'imagerie quantitatives en artériographie passent par un recalage des images initiale afin d'assurer une homogénéité des analyses. Le recalage a été évoqué au chapitre 2.

Les injections doivent aussi être normalisées[83]. L'injection du produit de contraste au sein du cathéter présente un impact significatif sur les résultats de l'artériographie, en particulier quantitatifs. Une étude récente à démontré l'importance de maîtriser les paramètres d'injection de produit de contraste avant de pouvoir réaliser des acquisitions quantitatives et surtout de pouvoir comparer les données entre patients.Les paramètres contrôlables sont les constantes physiques d'acquisition mais aussi le volume, la vitesse d'injection, la position du cathéter. Le restes des paramètres physiologiques impactant l'API restent incontrôlables (fonction cardiaque, viscosité du sang et anatomie vasculaire du patient).

Enfin les taches de segmentations manuelles représentent une part très important du post-traitement de ces techniques rendant leur utilisation en routine impossible.

Au même titre que lors de la phase diagnostique initiale, le radiologue interventionnel a besoin d'un outil *simple, reproductible et fiable* lors de la phase de thrombectomie mécanique. Le travail que je vais présenter dans le prochain chapitre a été guidé par ces trois critères.

— Simple : le résultat d'évaluation doit être fourni de manière automatisée

— Reproductible : le résultat d'évaluation doit être quantitatif

— Fiable : le résultat doit être validé cliniquement

Chapitre 6

Décomposition multi-échelle de l'ischémie-reperfusion cérébrale lors de la thrombectomie mécanique

Contenu

6.1 Position du problème 78

6.2 Recalage linéaire rigide 79

6.3 Décomposition des multi-échelles 80

6.3.1 Description 80

6.3.2 Décomposition en ondelettes stationnaires et positives 82

6.3.3 Basis Pursuit 84

6.1 Position du problème

Au cours de la thrombectomie mécanique réussie deux mécanismes surviennent au sein de la zone lésionnelle :

— La recanalisation consistant à la restitution de l'arborescence artérielle cérébrale initialement occluse

— La reperfusion consistant à la restitution d'un flux sanguin au sein des capillaires du parenchyme

Un traitement optimal de l'AVC doit permettre à la fois la recanalisation et la reperfusion. Mais s'il faut en choisir une l'*Oscar va à la reperfusion*.[84]. Nous avons donc fait le choix de nous intéresser à la perfusion du parenchymogramme.

L'évaluation de la perfusion post-thrombectomie mécanique pose de nombreux problèmes :

— superposition de l'ensemble des phases artérielles, parenchymateuses et veineuse

— superposition des structures anatomiques

— complexité de la suppression des bruits

— complexité de l'automatisation du post-traitement

La figure 6.1 représente l'extraction manuelle des 3 phases au cours du temps d'une injection de produit en DSA. Comme le montre la figure 6.1, les trois phases de l'artériographie sont très différentes sur le plan géométrique : structures de petite taille (ou petite échelle) pour les artères et les veines, structure de grande taille (ou grande échelle) pour le parenchymogramme. Elles présentent cependant des superpositions qui font qu'on voit des artères et des veines à la phase parenchymateuse et du parenchyme à la phase veineuse.

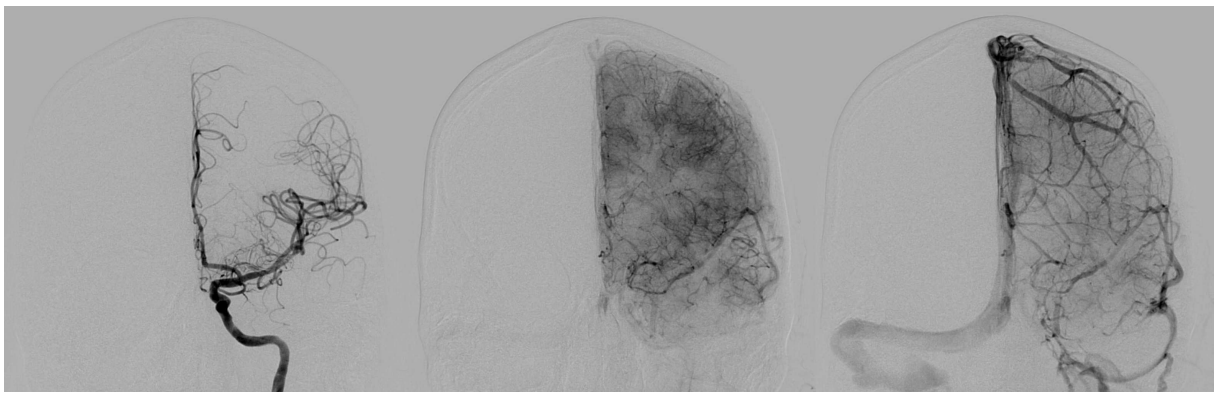


FIGURE 6.1 – Dissociation théorique temporelle des phases artérielles, parenchymateuses et veineuses sur une coupe frontale

On peut par ailleurs noter sur cette même figure 6.1 la présence de bruits aux phases parenchymateuses et veineuse en particulier :

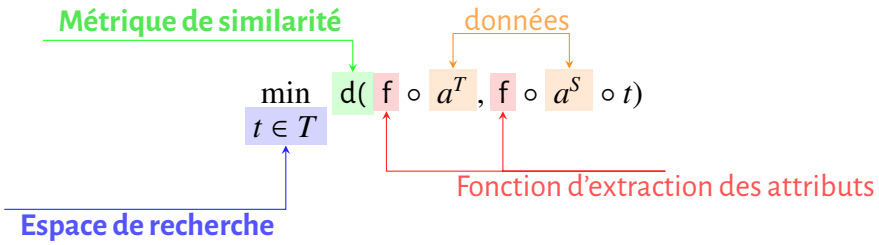
— Bruit de fond (gris de l'image)

— Bruit lié au artéfacts cinétiques (reliefs osseux du patient)

Il nous faut donc bénéficier d'une technique de débruitage des images les recalant pour éviter ces bruits et d'une technique séparant les phases de géométrie différentes et permettant de récupérer les grandes échelles de l'image.

6.2 Recalage linéaire rigide

Cette opération permet de mettre en correspondances deux images dans un espace commun.Pour reprendre ce que nous avons pu voir dans l'état de l'art [74], on cherche à minimiser la distance inter-image (d).



(6.1)

FIGURE 6.2 – Fonction type de recalage intégrant l'ensemble des paramètres pris en compte

Un prétraitement est appliqué à ces séquences d'images afin d'obtenir des cartes d'opacification appropriées. Un résumé de cette procédure est décrit dans la figure 6.3. Une étape cruciale est l'alignement rigide des séquences temporelles afin de compenser le mouvement du patient pendant l'acquisition. Cet alignement rigide est obtenu à partir d'une version modifiée des images qui ne montrent que le contour du crâne obtenu par un simple seuillage des images initiales. La procédure d'alignement est basée sur la méthode de corrélation de phase, impliquant la transformée de Fourier-Mellin pour l'estimation de la rotation. Ce pipeline de corrélation de phase a été développé dans un article précédent de Reddy et Al [74] et, une fois raffinée, permet un alignement des images au sous-pixel.

Nous suivons les mêmes procédures pour estimer les paramètres d'alignement (translation, rotation et échelle) sur les contours du crâne. La séquence initiale d'images est ensuite alignée et une soustraction avec l'image initiale est appliquée afin de révéler l'opacification des structures vasculaires uniquement.

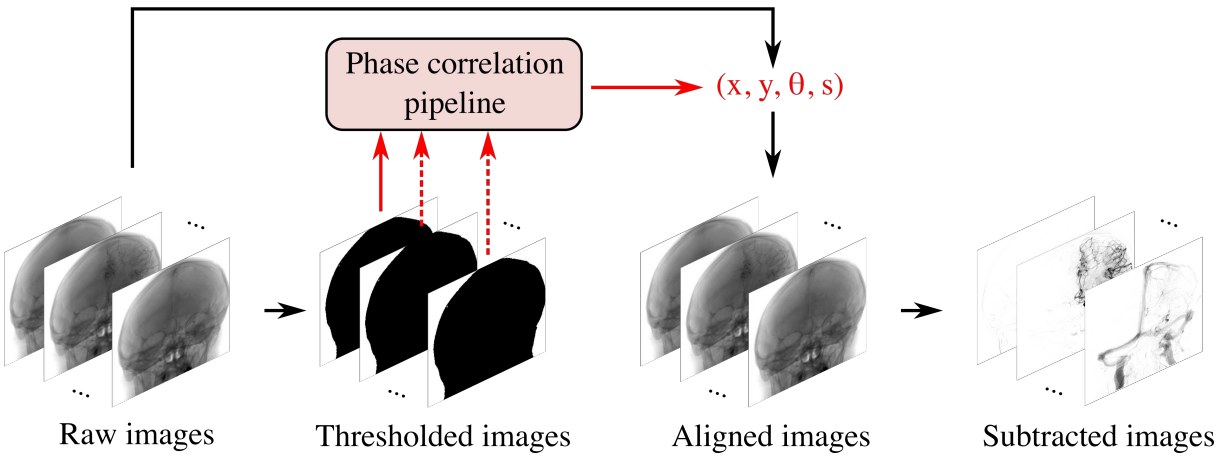


FIGURE 6.3 – Illustration du pipeline de recalage

Si l'alignement rigide compense le mouvement du patient dans le plan d'acquisition, il ne peut pas prendre en compte la rotation dans un plan orthogonal au plan d'acquisition. Par conséquent, certains artefacts indésirables demeurent dans les images finales qui révèlent les caractéristiques anatomiques du crâne. Après soustraction, seules des valeurs positives sont censées apparaître car aucun pixel ne doit apparaître plus lumineux pendant la perfusion qu'avant la perfusion. Enfin, une transformation affine est appliquée aux valeurs des pixels afin d'obtenir des cartes du taux d'opacification au lieu des valeurs brutes d'illumination soustraites.

6.3 Décomposition des multi-échelles

6.3.1 Description

Une technique permettant de séparer les échelles de taille au sein d'une image a déjà été décrite à la fois en astronomie[85] et en angiographie rétinienne[86]. La décomposition multi-échelle en ondelettes est une méthode populaire pour l'analyse, le débruitage et la compression d'images. Celle ci permet de décomposer les images en plusieurs niveaux d'échelles et de taille.[87]

Cette décomposition structurée en échelle a été retenue car elle nous permettait de séparer les artères (aux petites échelles) du parenchyme (aux grandes échelles). On considère une image comme

un tableau $Y = (y_{i,j})_{\substack{i=1..N1 \\ j=1..N2}}$ de valeurs scalaires représentant ici les taux d'opacification observés. Notre but est de produire deux images Y^a et Y^p contenant respectivement les détails aux petites échelles aux grandes échelles de Y et qui soient de telle sorte que $Y = Y^p + Y^a$. Pour cela il est nécessaire de définir une "base" d'images structurée à la fois en espace (c'est à dire qui permette de localiser les détails) et en échelle (qui permette de discriminer les détails fins et grossiers de l'image).

L'analyse en ondelettes stationnaires est un moyen de réaliser une telle décomposition. Elle introduit un dictionnaire sur complet *Phi* sur lequel l'image Y a vocation à être décomposé, via des coefficients notés α. La recomposition de l'image sur le dictionnaire à partir d'un jeu de coefficients est appelé opérateur de synthèse. La méthode des ondelettes stationnaires [88] [89]fournit en outre un opérateur d'analyse qui permet de calculer les coefficients α d'une image Y, il est de telle sorte que la composition de l'opérateur d'analyse et de synthèse laisse l'image inchangée.

Les coefficients d'une image donnée obtenus à l'aide de l'opérateur d'analyse, sont, de la même manière que le dictionnaire, structurés en espace et en échelle. Dès lors il est possible d'effectuer une synthèse à partir d'un sous-ensemble de coefficients associés à un ensemble de niveaux d'échelles données.

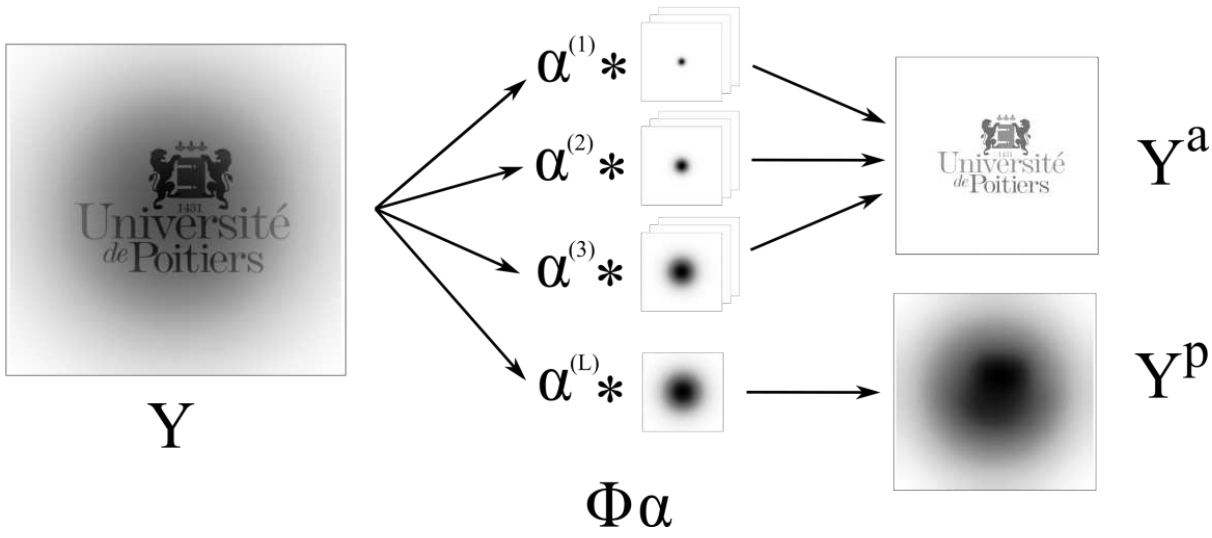


FIGURE 6.4 – Principe Général de la décomposition multi-échelles

Cette approche pose un problème majeur : les deux images recomposées Y^a et Y^p ne conservent pas la positivité de l'image de départ, même si la base d'ondelettes utilisée pour la synthèse est positive, comme c'est le cas ici et dans certains travaux de la litterature sur le sujet [85]. Il est crucial que, tout comme l'image de départ, les deux images Y^a et Y^p représentent également des taux d'opacifications et soient donc positives.

6.3.2 Décomposition en ondelettes stationnaires et positives

La décomposition en ondelettes stationnaires (Undecimated Wavelet Transform ou UWT [90]) repose sur la même idée de décomposition multi-échelle que les ondelettes "classiques", mais il lui manque l'étape de décimation (élimination des coefficients pairs ou impairs) habituellement appliquée entre chaque étape de la décomposition. Une des conséquences est la redondance de la représentation de l'image par ses coefficients : une image de N pixels sera représentée par $N(3M+1)$ coefficients, où M est le nombre de niveaux dans la décomposition.

Soit $Y_{i,j}$ $i \in [\![0, N_1-1]\!]$ et $j \in [\![0, N_2-1]\!]$ des niveaux de gris (réels) d'une image de la taille $N_1 \times N_2$, et soit f_i pour $i \in [\![-a, a]\!]$ les vrais coefficients d'un filtre kernel. Définissons les opérateurs de convolution verticale et horizontale :

$$(f \overset{\text{h}}{\star} Y)_{i,j} = \sum_{k=-a}^{a} Y_{i,k}\, f_{i-k}\,, \quad (f \overset{\text{v}}{\star} Y)_{i,j} = \sum_{k=-a}^{a} Y_{k,j}\, f_{i-k}. \tag{6.2}$$

Définissons l'opérateur de convolution à noyau séparable 2D :

$$(f \otimes g) \star Y = f \overset{\text{v}}{\star} (g \overset{\text{h}}{\star} Y) \tag{6.3}$$

Enfin, afin de calculer la transformée en ondelettes non décimée d'une image avec l' *algorithme à trous* de Mallat (ref), nous introduisons, pour un filtre f, le filtre au n-ième niveau $f^{(n)}$:

$$f_i^{(n)} = \begin{cases} f_k & \text{si } i = 2^n k \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \tag{6.4}$$

Considérons deux banques de filtres d'analyse h et g, les M niveaux de la transformée en ondelettes stationnaires d'une image Y est définie par les coefficients : $\alpha = (\alpha^{\text{a}}_{(M)}, \alpha^{\text{h,v,d}}_{(M)}, \alpha^{\text{h,v,d}}_{(M-1)}, \ldots, \alpha^{\text{h,v,d}}_{(1)})$ qui peuvent être obtenus avec la récurrence suivante :
on fixe $\alpha^{\text{a}}_{(0)} = Y$ et ensuite, pour $n \in [\![0, M-1]\!]$,

$$\alpha^{\text{a}}_{(n+1)} = (\bar{h}^{(n)} \otimes \bar{h}^{(n)}) \star \alpha^{\text{a}}_{(n)}\,, \tag{6.5}$$

$$\alpha^{\text{h}}_{(n+1)} = (\bar{h}^{(n)} \otimes \bar{g}^{(n)}) \star \alpha^{\text{a}}_{(n)}\,, \tag{6.6}$$

$$\alpha^{\text{v}}_{(n+1)} = (\bar{g}^{(n)} \otimes \bar{h}^{(n)}) \star \alpha^{\text{a}}_{(n)}\,, \tag{6.7}$$

$$\alpha^{\text{d}}_{(n+1)} = (\bar{g}^{(n)} \otimes \bar{g}^{(n)}) \star \alpha^{\text{a}}_{(n)}\,, \tag{6.8}$$

Où $\bar{h}$ et $\bar{g}$ désignent les filtres "inversés" définis par $\bar{h}_k = h_{-k}$ (r.p. for g). Les exposants a, h, v, et d dans la description ci-dessus se réfèrent respectivement à *approximation*, *horizontal*, *vertical* and *diagonal* sous bandes (voir figure 6.5). Soit $\tilde{h}$ et $\tilde{g}$ 2 filtres de reconstruction, l'image originale Y peut être

récupéré à partir de α avec :

$$\begin{aligned} Y_{(n)} = (\tilde{h}^{(n)} \otimes \tilde{h}^{(n)}) \star Y_{(n+1)} + (\tilde{h}^{(n)} \otimes \tilde{g}^{(n)}) \star \alpha^{\mathrm{h}}_{(n+1)} \\ + (\tilde{g}^{(n)} \otimes \tilde{h}^{(n)}) \star \alpha^{\mathrm{v}}_{(n+1)} \\ + (\tilde{g}^{(n)} \otimes \tilde{g}^{(n)}) \star \alpha^{\mathrm{d}}_{(n+1)} \,. \end{aligned} \tag{6.9}$$

L'image originale est ensuite récupérée avec : $Y = Y^{(0)}$. La banque de filtres $(h, g, \tilde{h}, \tilde{g})$ doit satisfaire la condition suivante pour obtenir une reconstruction parfaite avec les équations ci-dessus :

$$H(z^{-1})\,\tilde{H}(z) + G(z^{-1})\,\tilde{G}(z) = 1\,, \tag{6.10}$$

Où $H, \tilde{H}, G, \tilde{G}$ sont les transformations en Z respectivement de h, $\tilde{h}$, g et $\tilde{g}$ (polynômes de Laurent formés à partir des coefficients des filtres).

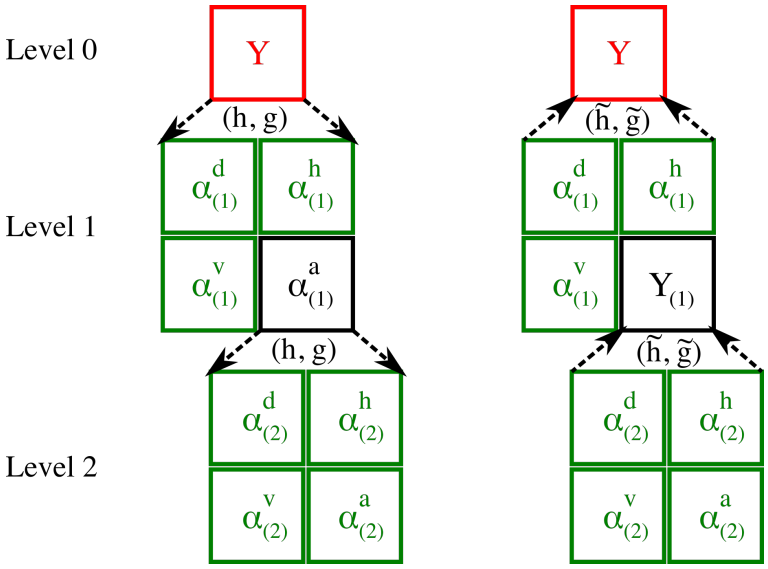


FIGURE 6.5 – Illustration d'une transformée en ondelettes non décimée sur 2 niveaux et de sa reconstruction. La couleur rouge indique l'image, les couleurs vertes indiquent les coefficients retenus, la couleur noire indique les coefficients intermédiaires nécessaires au calcul de l'UWT mais qui ne sont pas retenus.

J.-L. Starck *et. al.* ont proposé un filtre de construction symétrique satisfaisant aux propriétés pour qui tous les filtres de reconstruction sont positifs [88] :

$$h = (\overset{-2}{1}, \overset{-1}{4}, \overset{0}{6}, \overset{1}{4}, \overset{2}{1})/16 \tag{6.11}$$

$$g = (\overset{-4}{-1}, \overset{-3}{-8}, \overset{-2}{-28}, \overset{-1}{-56}, \overset{0}{186}, \overset{1}{-56}, \overset{2}{-28}, \overset{3}{-8}, \overset{4}{-1})/256 \tag{6.12}$$

$$\tilde{h} = (\overset{-2}{1}, \overset{-1}{4}, \overset{0}{6}, \overset{1}{4}, \overset{2}{1})/16 \tag{6.13}$$

$$\tilde{g} = (\overset{0}{1}) \tag{6.14}$$

où les exposants grisés ci-dessus désignent les indices du tableau.

Nous définissons $\Phi : \alpha \rightarrow Y$ comme défini dans (6.5)-(6.8), et $\mathcal{W} : Y \rightarrow \alpha$ comme défini dans (6.9). Comme nous l'avons mentionné précédemment, nous allons utiliser la décomposition afin d'extraire deux composantes dans l'image : Y^a (pour artères) et Y^p (pour parenchyme) définis par :

$$Y^a = \Phi\left(0,\ \alpha_{(M)}^{\mathrm{h,v,d}},\ \alpha_{(M-1)}^{\mathrm{h,v,d}}, \ldots, \alpha_{(1)}^{\mathrm{h,v,d}}\right) \tag{6.15}$$

$$Y^p = \Phi\left(\alpha_{(M)}^{\mathrm{a}},\ 0,\ 0, \ldots, 0\right) \tag{6.16}$$

La figure 6.6 montre les résultats de cette décomposition sur une image isolée d'une séquence d'artériographie, pour différents choix de niveau d'échelle maximum. On remarque que l'on parvient à séparer les grandes échelles (parenchymogramme) des petites échelles (vaisseaux) si le niveau maximum M est bien choisi (ici $M = 6$ ou 7). Toutefois, il apparaît que, bien que l'image de départ soit bien la somme de Y^a et Y^p, des valeurs négatives sont présentes dans l'image Y^a (représentées en rouge sur la figure), ce qui pose un problème d'interprétabilité des résultats de cette décomposition.

La positivité des coefficients des filtres de reconstruction ci permet d'assurer que toute image synthétisée à partir de coefficients positifs sera positive (il s'agit d'une condition suffisante, mais en aucun cas nécessaire). Or cette condition n'est pas assurée (et ne peut pas être assurée) par l'opérateur d'analyse $\mathcal{W}$. For heureusement, le calcul de coefficients au travers de $\mathcal{W}$ n'est pas l'unique moyen de reconstituer l'image de départ, et le caractère sur-complet de la base d'ondelettes stationnaire nous permet de choisir parmi tous les jeux de coefficients α assurant $Y = \Phi\alpha$ un candidat satisfaisant $\alpha > 0$.

6.3.3 Basis Pursuit

La poursuite de base (basis pursuit, abrévié BP) est un principe de décomposition d'un signal en une superposition parcimonieuse d'éléments de dictionnaire sur-complet. La parcimonie est ici assurée par la minimisation de la norme ℓ_1 des coefficients. Avec les filtres de synthèse définis dans la section précédente, si les coefficients α sont tous positifs, l'image obtenue à partir de n'importe quel sous-ensemble de coefficients sera positive, ce qui est particulièrement utile pour séparer les échelles. Notre objectif est donc de résoudre le problème de poursuite de base :

$$\min_{\substack{\alpha\Phi=Y \\ \alpha\geq 0}} |\alpha|_1 \tag{6.17}$$

qui peut être reformulé comme suit :

$$\min_{\alpha\Phi=Y} |\alpha|_1 + \iota_{\alpha\geq 0} \tag{6.18}$$

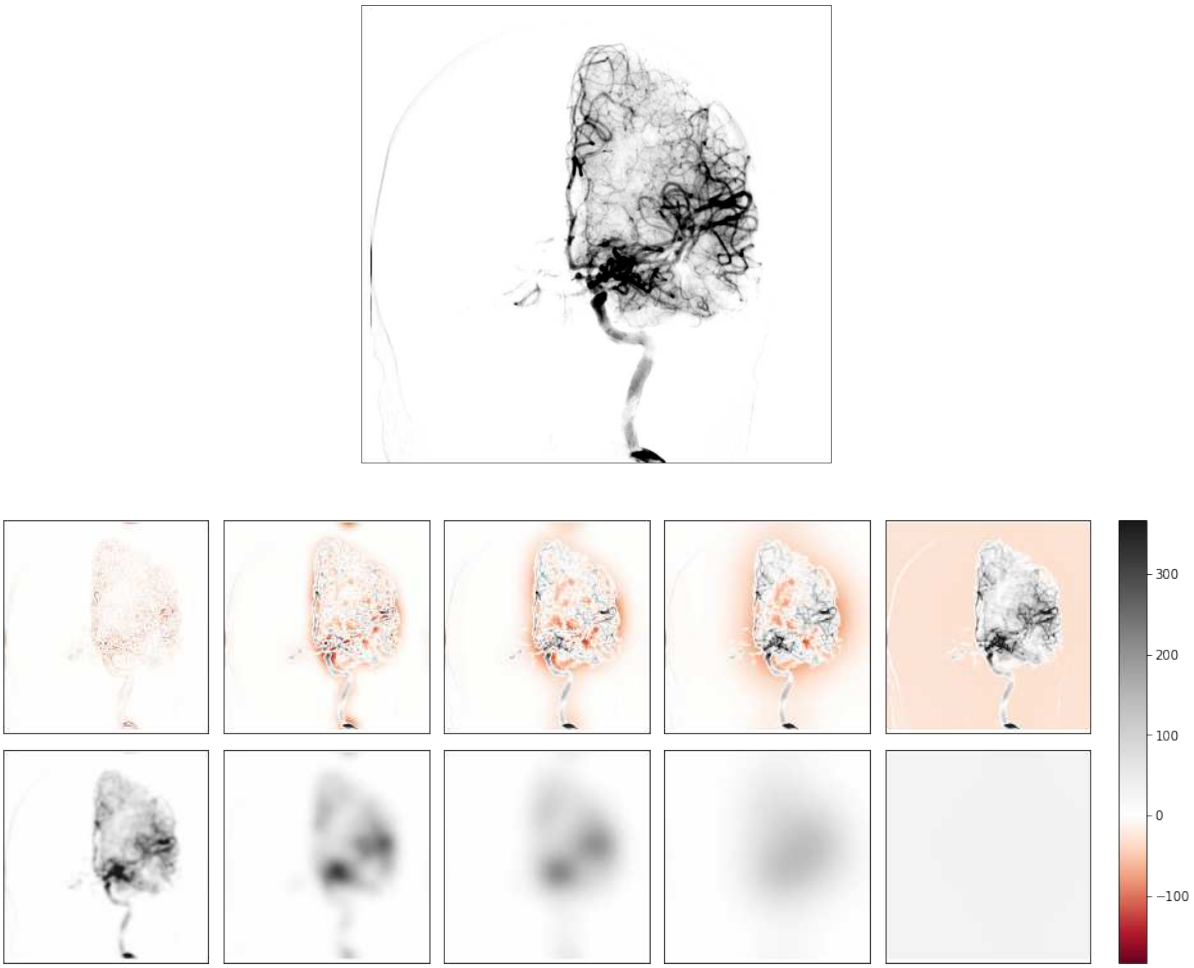


FIGURE 6.6 – Décomposition en ondelettes stationnaires (sans basis pursuit) d'une image Y (en haut). En bas, sont représentées, pour différents niveaux (en colonnes $M = 3, 5, 6, 7, 9$) les images Y^a (première ligne) et Y^p (deuxième ligne).

Où $\iota_{\alpha\geq 0}$ est l'indicateur du cône des valeurs positives de α. En désignant $J(\alpha) = |\alpha|_1 + \iota_{\alpha\geq 0}$, nous avons :

$$\text{Prox}_{\lambda J}(\alpha) = (\alpha - \lambda)_+ \tag{6.19}$$

L'algorithme IST (iterative soft thresholding) vise à résoudre le problème ci-dessus. Il est basé sur l'algorithme proximal avec une étape de projection pour la contrainte $\Phi\alpha = Y$. On définit, à partir des opérateurs d'anlayse Φ et de synthèse $\mathcal{W}$ une projection Π sur l'ensemble $\{\alpha \in \mathbb{R}^{3NM+1} \mid \Phi\,\alpha = Y\}$:

$$\Pi\alpha = \alpha - \mathcal{W}(\Phi\alpha - Y) \tag{6.20}$$

Data: L'image Y, le nombre de niveaux M, nombre d'itération N_{iter}, séquence $(\lambda_i)_{i=0..N_{\text{iter}}}$
Result: Les coefficients α

for $i = 0 \ldots N_{iter} - 1$ **do**
  `/* Etape de projection */`
  Calcul de $\Phi\alpha_i$ en utilisant l'UWT inverse
  Calcul $\mathcal{W}(\Phi\alpha_i - Y)$ en utilisant l'UWT inverse
  Calcul de la projection $\Pi\alpha_i = \alpha_i - \mathcal{W}(\Phi\alpha_i - Y)$
  `/* Etape proximale */`
  $\alpha_{i+1} = \text{Prox}_{\lambda_i J}(\Pi\alpha_i) = (\Pi\alpha_i - \lambda_i)_+$
end

Notez que dans cet algorithme, la projection donnée n'est pas une projection orthogonale de $\mathcal{W}$ car c'est l'inverse directe de Φ (respectant les conditions 6.10) mais pas sa pseudo-inverse. Cela nécessiterait $\mathcal{W}\Phi$ d'être hermitien, ce qui en termes de banc de filtres s'écrit

$$G(z^{-1})\tilde{G}(z) = G(z)\tilde{G}(z^{-1}) \tag{6.21}$$

$$H(z^{-1})\tilde{H}(z) = H(z)\tilde{H}(z^{-1}) \tag{6.22}$$

$$H(z^{-1})\tilde{G}(z) = G(z)\tilde{H}(z^{-1}) \tag{6.23}$$

ce qui ne peut être obtenu avec un ensemble de filtres symétriques.

La figure 6.7 montre les résulats donnés par cet algorithme sur la même image que celle montrée précédemment pour 200 itérations. Par construction, les deux images synthétisées sont bien positives, par contre l'exactitude de la décomposition $Y = Y^a + Y^p$ n'est assurée qu'asymptotiquement. A nouveau, un choix judicieux de l'échelle maximum dans la décomposition permet de séparer de manière appropriée le parenchyme des vaisseaux dans l'image de départ.

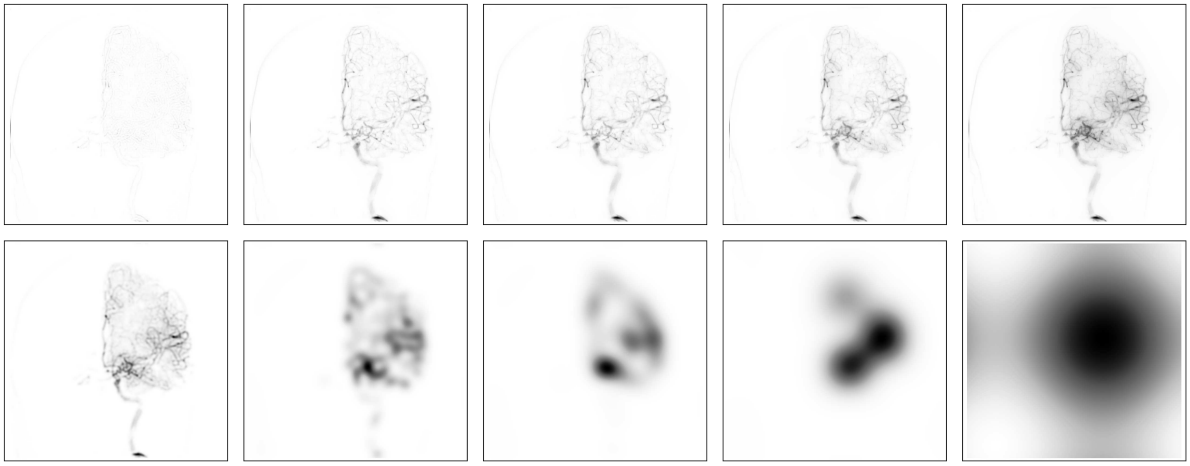


FIGURE 6.7 – Décomposition en ondelettes stationnaires (avec basis pursuit et condition de positivité) d'une image Y. Ci-dessous sont représentées, pour différents niveaux (en colonnes $M = 3, 5, 6, 7, 9$) les images Y^a (première ligne) et Y^p (deuxième ligne).

Chapitre 7

Étude des grandes échelles

Contenu

7.1 Validation clinique par analyse qualitative 90

7.2 Étude pronostique du taux d'opacification 91

7.2.1 Optimisation du taux d'opacification 93

7.2.2 Variation temporelle du taux d'opacité 95

7.3 Conclusion 98

7.1 Validation clinique par analyse qualitative

Nous avons réalisé une étude préliminaires afin d'observer la pertinence radiologique de notre parenchymogramme issu de la décomposition en ondelettes aux grandes échelles.

Toutes les données ont été acquises auprès de 20 patients se présentant au service des urgences pour un thrombus cérébral sur l'artère cérébrale moyenne nécessitant une thrombectomie mécanique.

Nous avons mené une étude de type avant/après. Un neuro-radiologue interventionnel expert a relu les parenchymogrammes des patients sous forme de paires : avant et après thrombectomie et a classé les patients en bon ou mauvais résultats après thrombectomie. Sur les 20 thrombectomies mécaniques réalisées, 10 étaient classés comme succès et 10 comme échecs par les opérateurs pendant la procédure.

18 thrombectomies ont été bien classées. Seule une thrombectomie classée comme échec par l'opérateur a été classée comme succès par l'expert sur la base du parenchymogramme.

		Thrombectomie		
		Échec (TICI <2b)	Succès (TICI > 2b)	
	Echec	9	1	10
Parenchymogramme	Succès	1	9	10
		10	10	20

Table 7.1 – Relecture et classification des parenchymogrammes par échec ou réussite de la thrombectomie.

Exemple d'une procédure de thrombectomie mécanique correctement classée : succès et mTICI 3. L'acquisition 7.1 est une acquisition réalisée avant thrombectomie mécanique et l'acquisition 7.2 est une acquisition réalisée après thombectomie mécanique. La flèche grise représente la zone de parenchyme reperfusée.

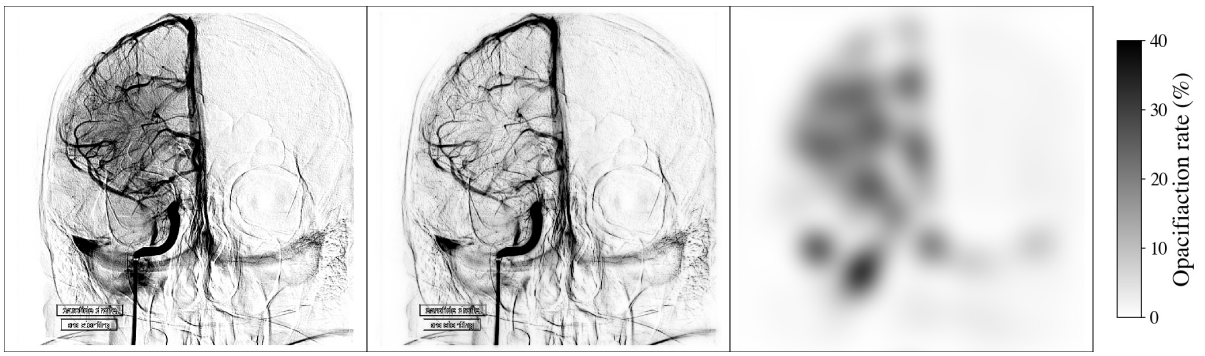


FIGURE 7.1 – Décomposition multi-échelles avant thrombectomie mécanique efficace

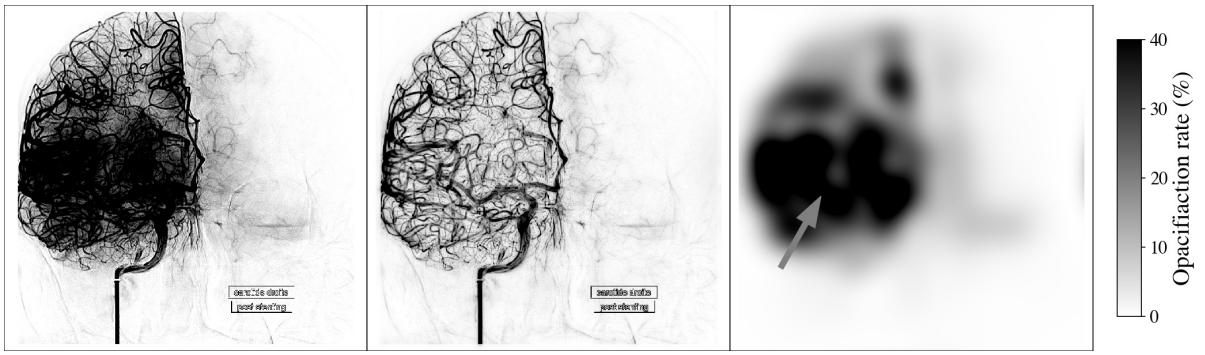


FIGURE 7.2 – Décomposition multi-échelles après thrombectomie mécanique

7.2 Étude pronostique du taux d'opacification

Approche holistique

Schéma de l'étude

70 procédures ont été inclues (140 artériographies) sur lesquelles nous avons déployé notre algorithme : recalage + ondelettes stationnaires.

140 valeurs quantitatives des grandes échelles issues de la décomposition des ondelettes stationnaires (Φ A) ont été obtenues. Ces valeurs ont définies le taux d'opacité du parenchymogramme. Afin d'étudier la variation de celui-ci avant / après nous avons étudié le Δ (Φ A). Nous avons cherché à comparer les données pronostiques cliniques (mRS à 90 jours) et artériographiques (mTICI) à Δ (Φ A) = $(\Phi\ A)_{Après}$ - $(\Phi\ A)_{Avant}$.

Pondération du temps d'acquisition

Compte tenu de la présence d'une corrélation entre Φ A et la durée d'acquisition, les valeurs de Φ A ont été divisées par le nombre d'images acquises. La figure 7.3 illustre bien cette corrélation. En effet le nombre d'images varie d'un patient à l'autre. La fenêtre d'enregistrement dépend de l'opérateur ainsi que du temps de passage du produit de contraste dans l'ensemble des phases artérielles.

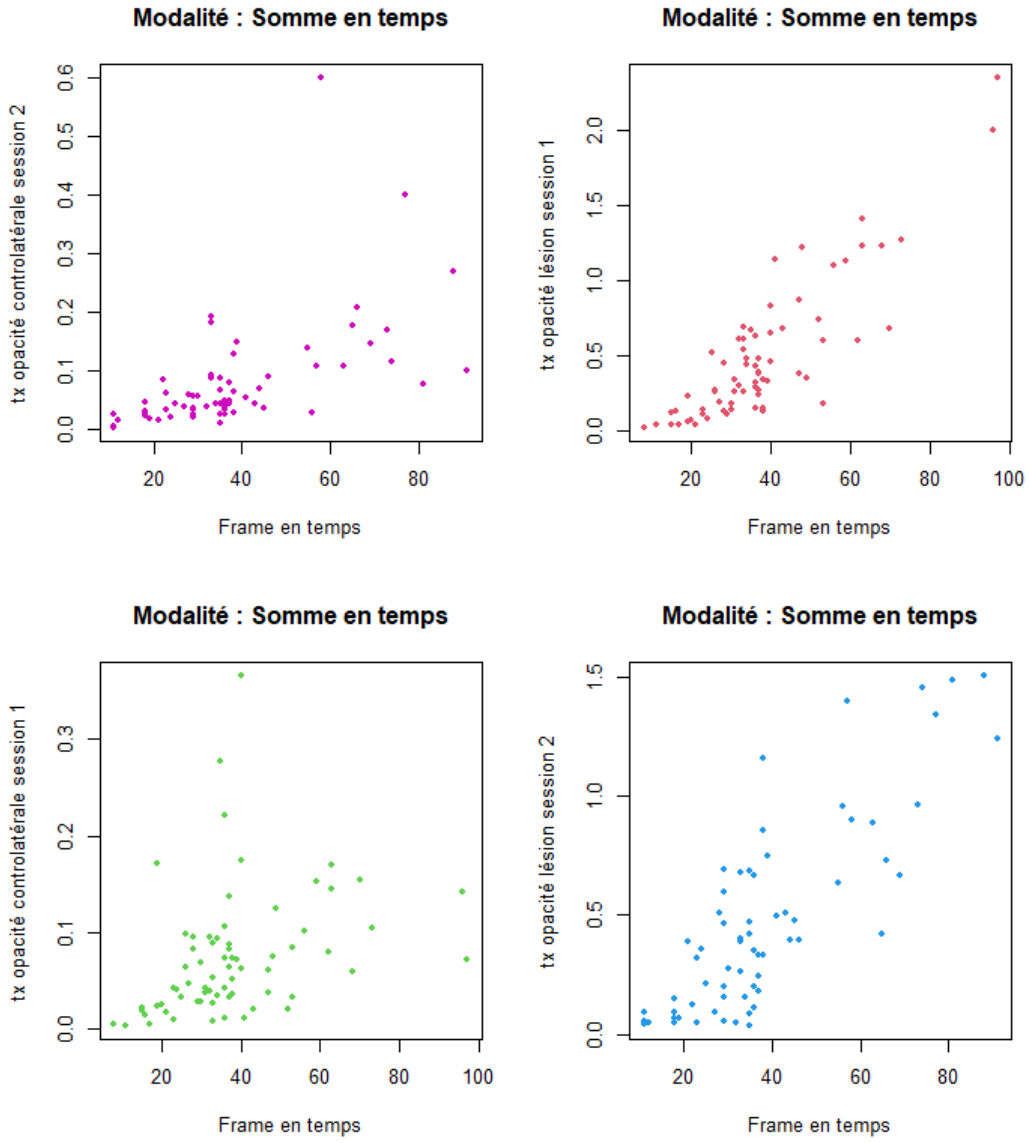


FIGURE 7.3 – Corrélation entre nombre d'images dans l'acquisition et valeur du taux d'opacité du coté sain et du coté ischémique ainsi qu'avant (session 1) et après (session 2) thrombectomie

Statistiques

Nous avons réalisé une analyse descriptive ainsi que des tests non paramétriques de Wilcoxon avec un seuil d'erreur de type 1 fixé à 0.05.

Résultats

140 DSA ont été analysées par l'algorithme et 70 Δ (Φ A) ont été obtenues.

Δ (Φ A) était négatif pour 32% des cas (23 / 70). Ceci signifie que pour 23 patients l'opacité avant thrombectomie était supérieure à celle retrouvée après. C'est en contradiction avec l'analyse qualitative.

Nous n'avons pas trouvé de liens statistiques entre Δ (Φ A) et mRS ou mTICI. L'absence de corrélation associée à un Δ (Φ A) négatif dans 32% des cas nous a incité à chercher un moyen d'optimiser la valeur du Δ (Φ A)

7.2.1 Optimisation du taux d'opacification

Les signaux parasites génèrent une augmentation de la valeur de /Phy A Ces signaux dont les variations ne présentent pas d'intérêt pour l'analyse de l'image peuvent être décomposés de manière sectorisée : La zone inférieure de l'image contenant des régions à fort contraste (air / os / parties molles) peut être sujette à de grandes variations de densités dès lors que des mouvement cinétiques même faibles peuvent être enregistrés. Compte tenu de l'hétérogénéité de la partie inférieure, les distorsions physiques et le bruit quantique sont plus importants (plus d'attenuation, plus de diffraction et d'absorption). Le rapport signal sur bruit est ainsi diminué. La zone controlatérale de l'image peut aussi générer des signaux parasites. À cause des variations anatomiques du polygone de Willis, la présence d'artères communicantes droite-gauche peut générer une opacification du coté controlatéral source de signal parasite. Cette région ne nous intéresse pas dans notre analyse.

Sectorisation

Nous avons utilisé une méthode de sectorisation des images par une transformation en base de vecteurs propres. Les images ont été sectorisées en 4 quadrant : Supérieur droit, Supérieur Gauche, Inférieur droit, Inférieur gauche.

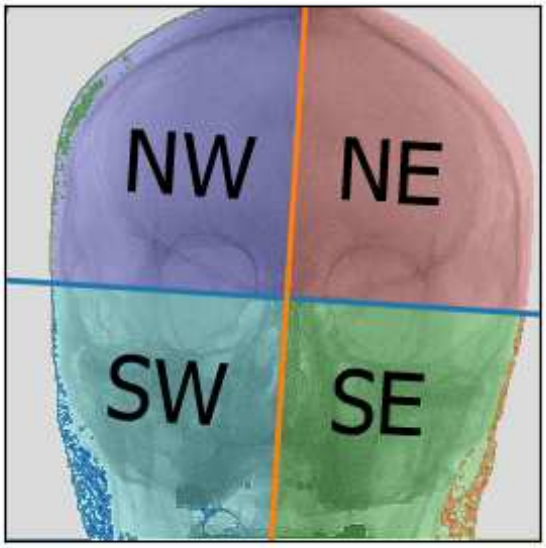


FIGURE 7.4 – Sectorisation des acquisitions.

Compte tenu de la nature de l'acquisition, la moitié inférieure de l'image ne participe pas au parenchymogramme. Nous avons inclut en analyse les secteurs supérieurs catégorisé en variable binaire.

Nous avons comparé ces secteurs d'opacification pour chacune des acquisitions et nous les avons comparé au côté réel d'opacification défini par le radiologue expert.

Un test de χ^2 a été effectué pour tester l'indépendance des variables en fonction des secteurs.

opacité maximale	AVC gauche	AVC droit
à gauche	38	2
à droite	8	33

TABLE 7.2 – Tableau croisé entre l'hémisphère d'opacité maximale et l'hémisphère contenant l'AVC.

La majorité des DSA analysées présentaient une bonne sectorisation du Φ A (p= 3.298e-11). 10 des patients (14% ; 10/70) présentaient une opacité plus élevée dans la zone non opacifiée qu'en réalité.. Deux causes supposées de cet artéfact peuvent être identifiées :

— Mauvais centrage de la tête au sein de l'image générant une asymétrie d'opacification des vaisseaux,

— Reflux de produit de contraste au sein des artères communicantes générant une opacification controlatéral en particulier en l'absence de circulation du flux sanguin au sein du territoire d'aval de la portion occluse.

Il est alors nécessaire d'exclure l'hémisphère controlatérale ainsi que la partie inférieure de l'image.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre Δ (Φ A) et mRS ou mTICI.

Nous avons alors intégré un paramètre temporel à notre travail en ajoutant le paramètre temporel *variation du taux d'opacité au cours du temps*.

7.2.2 Variation temporelle du taux d'opacité

La variation du taux d'opacité au cours du temps correspond aux images de perfusion du parenchymogramme obtenue en API.

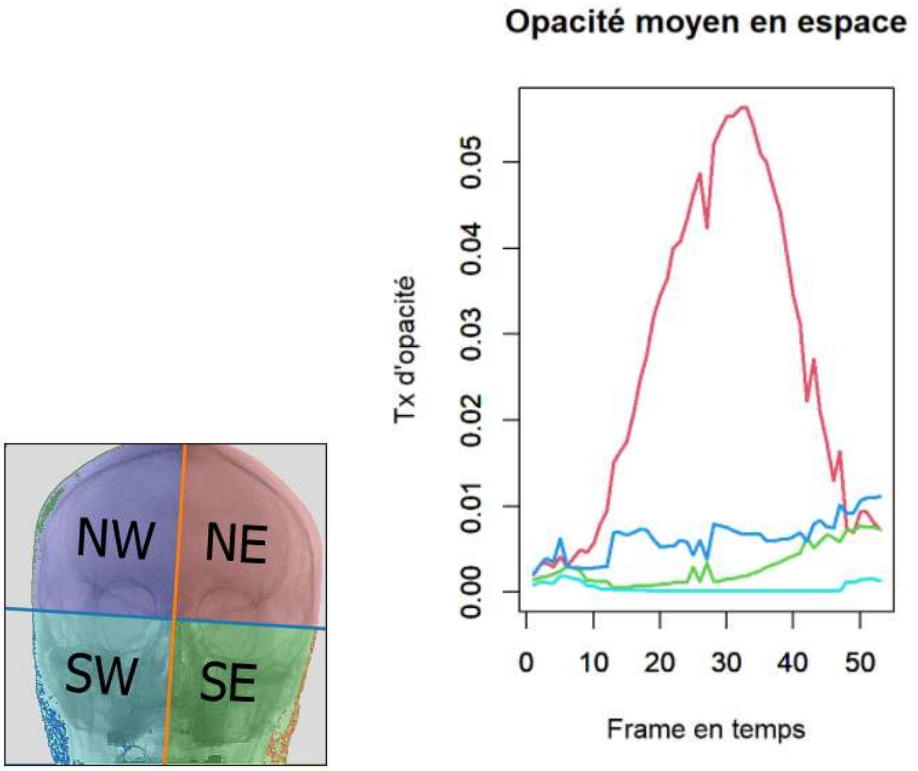


FIGURE 7.5 – Sectorisation des acquisitions. Évolution de l'opacité du parenchyme en fonction du temps et des secteurs. rouge = NW, vert = NE, bleu = SW, azur = SE

La courbe représentant ce taux d'opacité du parenchymogramme représente l'arrivée du produit de contraste au sein des capillaires puis le drainage dans les réseaux veineux. Afin d'avoir accès à des données quantitatives sur la courbe il nous faut modéliser celle-ci à l'aide d'une fonction approchante. Nous avons testé la distributions gaussienne et la distribution gamma.

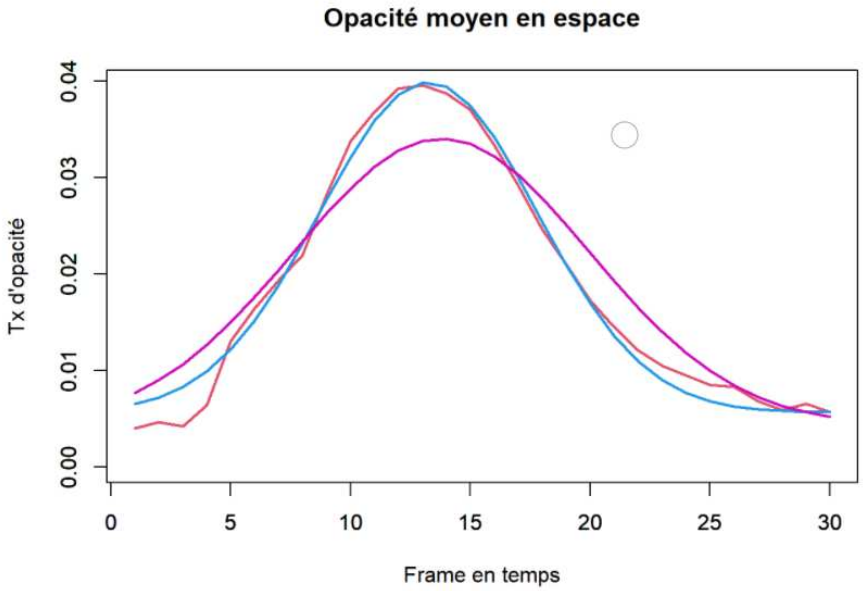


FIGURE 7.6 – Fonctions d'adhérences appliquées à une acquisition. La fonction de la forme d'une distribution gaussienne est en bleu, celle de la forme d'une distribution gamma en violet.

Nous observons sur la figure que la fonction de forme gaussienne adhère bien au taux d'opacité moyen en espace en fonction du temps.

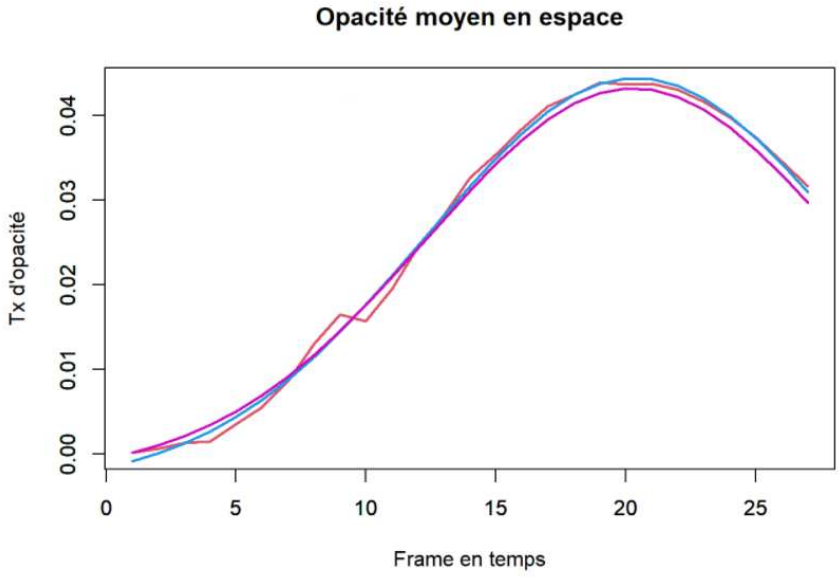


FIGURE 7.7 – Cas d'une acquisition arrêtée avant le passage complet du produit de contraste.

Le fitting est efficace même si l'acquisition est arrêtée avant la fin de la phase veineuse ce qui permet de compenser les injections sub optimales.

L'histogramme d'erreur retrouve peu de cas discordants. Dans une majorité des cas la fonction approchante adhère bien à la courbe du taux d'opacité.

Analyse du profil temporel : curve fitting

L'erreur est mesurée avec la norme L2 de la différence entre le fit et l'évolution mesurée. Sa distribution, standardisée par l'amplitude des taux d'opacité, est représentée sous la forme d'un histogramme.

$$f(\theta, x) = \theta_1 + \theta_2 * exp\left(-\left(\frac{x-\theta_3}{\theta_4}\right)^2\right) \tag{7.1}$$

où θ=($\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$)$\in \mathbb{R}^4$.

- θ_1 - "plateau" : constante appliquée pour améliorer l'adhérence du modèle. Dans un cas idéal ou la fenêtre de capture encadre le temps avant et après le passage du produit de contraste, la constante θ_1 devrait valoir zéro.
- θ_2 - "vertical" : estime la valeur maximale du taux d'opacité.
- θ_3 - "pic" : position de la valeur maximale du taux d'opacité. Ce paramètre reflète le temps que met le produit de contraste de l'artère d'injection au cerveau. De plus il dépend de l'instant où l'opérateur lance la capture. Par conséquent, ce paramètre n'est pas pertinent pour l'analyse clinique.
- θ_4 - "sd" : l'écart-type permet de jouer sur la largeur de la courbe.

Une fois que l'optimisation de l'adhérence faite, on enregistre les paramètres ci-dessus ainsi que leurs données cliniques pour en faire l'analyse. De ces paramètres on en déduit l'aire sous la courbe sur la borne [0,∞] de f_1. Cela donne une estimation du taux d'opacité moyen en temps. Pour le calcul d'intégrale nous fixons la valeur de θ_1 à zéro, car sinon l'aire est infinie. Nous avons besoin de le garder néanmoins pour l'optimisation puisque son existence est en partie expliqué par la distance crâne-capteur qui varie d'un patient à l'autre.

$$\begin{aligned} &\int_0^\infty f((0, \theta_2, \theta_3, \theta_4), x)\, dx \\ &= \int_0^\infty \theta_2 * exp(-\left(\tfrac{x-\theta_3}{\theta_4}\right)^2)\, dx \end{aligned} \tag{7.2}$$

Nous appliquons la transformation $y = \Phi(x) = \frac{x-\theta_3}{\theta_4}$. On en déduit que $dy = \frac{1}{\theta_4} * dx$,

$$\begin{aligned} &\int_0^\infty f((0, \theta_2, \theta_3, \theta_4), x)\, dx \\ &= \int_{\frac{-\theta_3}{\theta_4}}^\infty \theta_2 * \theta_4 * exp(-y^2) dy \\ &= \theta_2 * \theta_4 * \int_{\frac{-\theta_3}{\theta_4}}^\infty exp(-y^2) dy. \end{aligned} \tag{7.3}$$

Le calcul de l'aire sous la courbe du modèle est enregistré sous le nom de "Area".

Une autre estimation, sous le nom de "tx_opac", calcul le taux d'opacité moyen brut. Elle est en pratique inexploitable car elle dépend de la fenêtre de capture.

La variable "vertical_diff"="pic"-"plateau" est définie de sorte a retirer a l'estimation du taux d'opacité maximum la contribution de la distance crâne-capteur.

Résultats

L'analyse des paramètres du modèle d'allure gaussienne montre que le groupe de patient ayant un mTICI supérieur ou égal à 2b a une distribution de médiane plus élevée pour les paramètres suivants 7.8 : "vertical", "vertical_diff", "tx_opac", "Area".

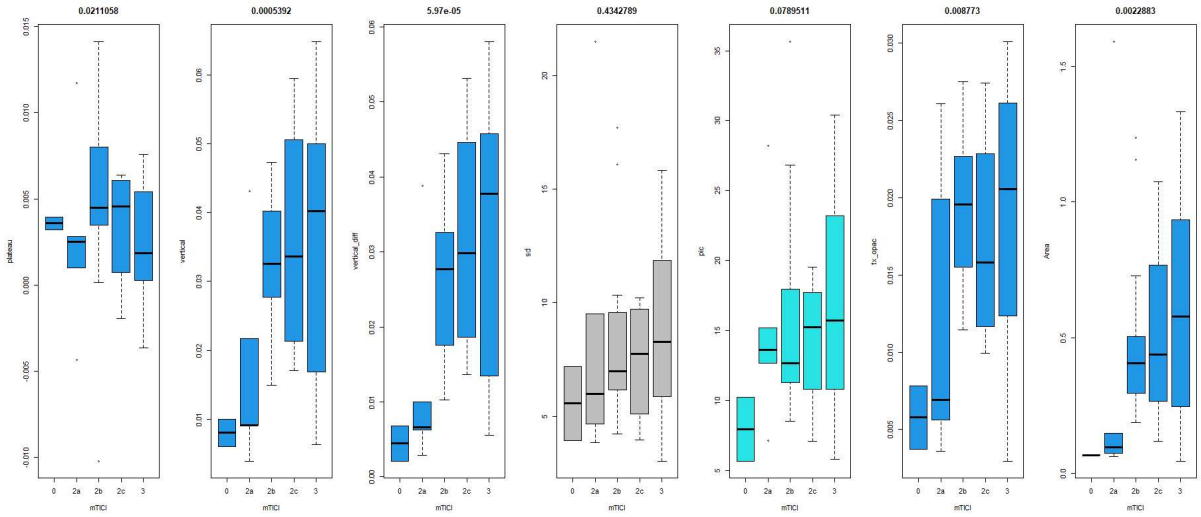


FIGURE 7.8 – Distribution des paramètres en fonction du mTICI.

Comme on l'a précédemment mentionné, on considère une procédure réussie lorsque le mTICI est $\leq$ à 2.La grande majorité des paramètres de l'analyse temporelle de Φ A sont augmentés en cas de thrombectomie réussie (figure 7.8) en particulier concernant le taux d'opacité maximal et l'aire sous la courbe.
En maintenant les analogies avec les analyses paramétriques nous avons définit deux nouveaux paramètres dérivés des ondelettes qui semblent prometteurs pour permettre une évaluation quantitative automatisée de la reperfusion cérébrale : Le volume sanguin Φ A et le temps de rehaussement maximal Φ A.

7.3 Conclusion

L'ensemble de notre travail a d'abord porté sur une analyse globale des taux d'opacité puis sur une analyse sectorielle. Malgré un succès de l'analyse qualitative du parenchymogramme nous n'avons pas obtenu de résultats probant lors de l'analyse quantitative initiale de l'ensemble du parenchyme puis du secteur d'intérêt. Rétrospectivement on comprend que

1. Le taux d'opacité est directement lié à la quantité de produit de contraste circulant dans la région d'intérêt
2. La quantité de produit de contraste injecté est la même quels que soient les patients et la nature des occlusions

On comprend alors que la moyenne des taux d'opacité soit proche.

En revanche, l'intégration de la variation du taux d'opacité au cours du temps d'acquisition semble prometteuse pour l'instauration d'une approche quantitative de la reperfusion cérébrale par thrombectomie.
En maintenant les analogies avec les analyses paramétriques, notre travail nous amène à proposer deux nouveaux paramètres pronostiques dérivés des ondelettes : Le volume sanguin Φ A et le temps de rehaussement maximal Φ A.

Ces modèles apparaissent simples (calcul automatisé) et reproductibles (valeurs quantitatives). Une étude de la fiabilité des résultats et des potentiels implications cliniques reste à mener.

Troisième partie

Ischémie reperfusion à la phase aiguë dans les AVC ischémiques : modélisation pronostique métabolique à l'aide de la SRM multinoyaux.

Chapitre 8

Principe de la SRM

Contenu

8.1 Imagerie par Résonance Magnétique 104

8.1.1 Historique et Magnétisme Nucléaire 104

8.1.2 Résonance Magnétique 105

8.2 La Spectroscopie par résonance magnétique 112

8.2.1 Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique 114

8.3 La Spectroscopie Phosphore ^{31}P 123

8.3.1 Principe et Technique 123

8.3.2 Post Traitement 125

8.1 Imagerie par Résonance Magnétique

8.1.1 Historique et Magnétisme Nucléaire

L'IRM est une technique d'imagerie médicale et de recherche qui a vu le jour dans les années 1970. L'avènement de cette technique a pu se faire grâce à la découverte et à la compréhension du spin nucléaire (principalement du proton ^{1}H) en 1922 par Stern et Gerlach [91] puis au développement de méthodes d'excitation par champ de Radio Fréquence (RF) des spins nucléaire décrites initialement par Rabi en 1937[92].

Il s'agit en fait du principe de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) qui repose en fait sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. Le principe de RMN sera largement assis par les travaux de Felix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946 : pour le premier, il s'agissait des équations dites de Bloch et d'une expérience permettant de détecter les émissions RF de protons excités [93] ; pour le second, il s'agissait d'étudier les mécanismes de relaxation du spin du proton dans les solides[94]. Ils recevront d'ailleurs le prix Nobel de physique en 1952 pour leurs travaux. À ce jour, les champs RF sont toujours utilisés pour exciter les spins tant pour la RMN que pour l'IRM.

Jusqu'au début des années 1970, la RMN a connu de nombreux développements, surtout en spectroscopie. C'est en 1969 que Raymond Vahan Damadian a eu l'idée d'employer la RMN au sein du domaine « médical ». Il a en effet monté une étude, chez le rat, utilisant la spectroscopie RMN pour montrer la possibilité de différencier des tumeurs en termes de malignité ou bénignité uniquement grâce à cette technique d'imagerie.

Les premières reconstructions d'image ont été réalisées en 1973 par Paul Lauterbur (utilisation du principe des gradients pour créer « une coupe virtuelle » d'un objet en deux dimensions) [95] et en 1977 par Peter Mansfield (utilisation de la technique d'imagerie écho-planaire permettant la capture d'images sur un temps court). Plus récemment, et encore en cours, aujourd'hui, le développement des aimants supraconducteurs à très haut champ permet d'améliorer encore et toujours les performances de l'IRM. Actuellement, la plupart des systèmes d'IRM cliniques ont des aimants avec des champs compris entre 1,5 et 3,0 Tesla (T). À l'heure actuelle, certains centres se dotent d'IRM 7T à la fois pour la recherche et la clinique. Les champs supérieurs (jusqu'à 11T) sont pour le moment uniquement dédiés à la recherche, notamment dans le cadre de modèles animaux. La qualité et la rapidité des acquisitions IRM ne cessent de progresser en parallèle de l'évolution de l'électronique et de l'informatique. Les perspectives sont donc encore grandes pour l'IRM.

8.1.2 Résonance Magnétique

Rappels sur le champ magnétique

Il existe un lien, une réciprocité entre magnétisme et déplacement d'une charge électrique. En effet, un courant électrique, qui correspond au déplacement d'électrons de charge négative, par exemple le long d'un fil conducteur, induit un champ magnétique ; alors que le champ magnétique crée lui-même un courant électrique.
Si l'on souhaite appliquer ce principe au noyau de l'atome, il est important d'en rappeler les bases physiques. Le noyau de l'atome est constitué de protons et neutrons en perpétuel mouvement les uns par rapport aux autres et avec une rotation individuelle autour d'un axe passant par leur centre : c'est ce qu'on appelle le spin. Ce dernier est représenté par un vecteur
Les protons (chargés positivement) sont en nombre égal des électrons périphériques (chargés négativement) pour respecter la neutralité électrique de l'atome. Une charge électrique qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique que l'on nomme « moment magnétique » représenté par
Or, les nucléons (protons et neutrons) sont constitués de quarks positif et négatif, conférant à la particule un spin, une charge, donc un « moment magnétique ».
En fait, seuls les atomes avec un nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique intrinsèque ou élémentaire. En biologie, les atomes d'intérêt sont : l'hydrogène (^{1}H), l'isotope du carbone (^{13}C), le fluor (^{19}F), le phosphore (^{31}P) et le sodium (^{23}Na). Le noyau d'hydrogène est particulièrement intéressant puisqu'il ne présente qu'un seul proton, son moment magnétique est élevé avec un phénomène de résonance marqué, et surtout, il constitue la grande majorité des tissus biologiques (au moins les 2/3 de l'organisme humain). Le principe de l'IRM est basé sur les propriétés de RMN du noyau d'hydrogène.

La résonance magnétique

La RMN, comme nous l'avons déjà vu, repose sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. Il s'agit plus précisément de l'étude des modifications de l'aimantation des noyaux d'une substance sous l'action conjointe de deux champs magnétiques : un champ magnétique statique fixe et élevé (B_0) et un champ électromagnétique tournant (B_1). Lorsque soumis à un champ magnétique externe, les protons, contrairement à ce qui pourrait être attendu, n'auront pas une réaction uniforme. En effet, ils se distribuent en deux populations par rapport à B_0 : une partie sera orientée de manière parallèle à B_0 et l'autre sera dans le sens contraire, donc antiparallèle. Généralement, cette particularité nécessite une double approche pour mieux comprendre le phénomène :

— une selon les règles de la mécanique classique de Newton,

— l'autre selon les postulats de la mécanique quantique.

Nous simplifierons ici le propos pour plus de clarté. Lorsque les protons sont soumis à un champ magnétique uniforme B_0 de fréquence ω_0, ils vont donc se répartir selon deux orientations : parallèle ou antiparallèle par rapport à B_0. (Equation 8.5) Mais ce positionnement n'est pas fixe à proprement parler et va décrire un mouvement complexe en double cône autour de B_0 appelé précession. (Figure 8.1) $\omega_0 = \gamma B_0$

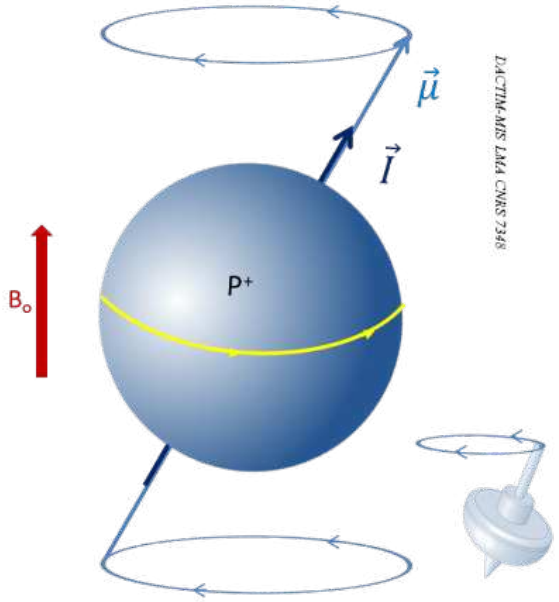
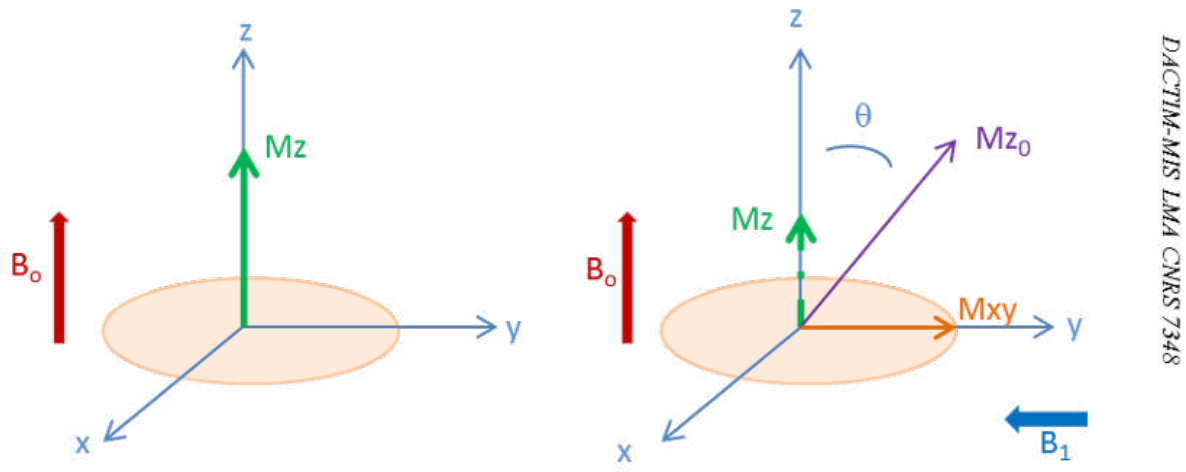


FIGURE 8.1 – Moment Magnétique

La répartition des protons se fait telle qu'il y a légèrement plus de protons parallèles qu'antiparallèles par rapport à B_0. Ces protons parallèles en « excès » sont à l'origine du vecteur d'aimantation longitudinal M_z qui à l'équilibre devient : M_{z0}. Le phénomène de résonance apparait lorsque, à l'état d'équilibre précédent, on applique une onde électromagnétique de RF B_1 telle que la fréquence de rotation ωr de B_1 est identique à celle des protons dans B_0 (Fréquence de Larmor). On observe alors un mouvement de double précession caractérisé par l'égalisation des protons sur deux niveaux d'énergie conduisant à une disparition de l'aimantation M_z longitudinale et à la mise en phase des spins entraînant la création de l'aimantation M_{xy} transversale.



DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

FIGURE 8.2 – Relaxation du champ Magnétique en xyz

En fin de compte, l'impulsion RF B_1 va modifier les vecteurs M sur leur composante longitudinale et transversale par deux mécanismes : une transition sur le niveau de haute énergie et la mise en phase des protons.

Phénomène de Relaxation

L'onde RF est appliquée sous la forme d'impulsion, donc limitée dans le temps. À l'issue de l'impulsion, soit à la fin de l'excitation, le vecteur M va retourner à l'état d'équilibre (mouvement de précession autour de B0) : c'est la relaxation. Ce phénomène de relaxation est divisé en deux correspondants à chaque vecteur, soit à deux types d'aimantation tissulaire transversale et longitudinale :

T1 rétablissement du vecteur transversal M_z par transitions inverses (antiparallèles et parallèles), passage du niveau de haute énergie E2 à celui de basse énergie E1 (Equation 2),

T2 diminution rapide du vecteur longitudinal M_{xy} par déphasage rapide des spins (Equation 3).

La temporalité de T1 et T2 dépend de la durée de l'impulsion, de l'intensité du champ magnétique créé et de la nature des tissus soumis à ce phénomène.

$$M_z(t) = M_z(0)(1 - e^{-t/T1}) \tag{8.1}$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T2} \tag{8.2}$$

Les temps de relaxation sont représentés par une exponentielle croissante pour les phénomènes transversaux et décroissante pour les phénomènes longitudinaux. Ces courbes sont spécifiques de chaque tissu biologique et la constante de temps est définie par T1 et T2. (Figure 8.3) T1 est la constante de temps pour que l'aimantation longitudinale Mz ait « repoussé » de 63%. En 2 T1= 87%, en 3 T1 =

95%. T2 est la constante de temps pour l'aimantation transversale ait diminué de 63%, soit un résiduel Mxy persistant de 37%. En 2 T2 = 87% (Mxy à 13%), 3 T2 = 95% (Mxy à 5%.

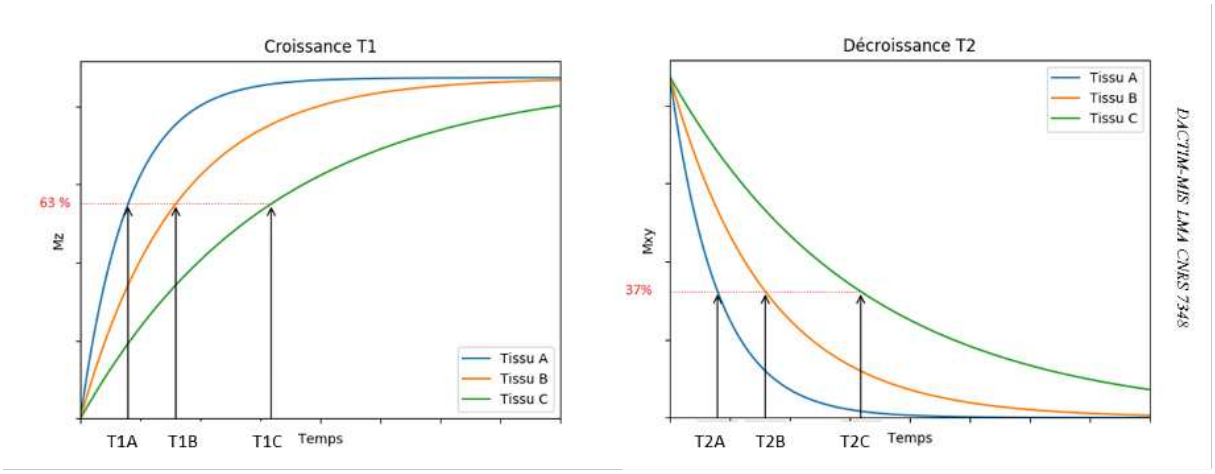


FIGURE 8.3 – Courbe de relaxation

Paramètres du Signal

Le but de l'exploitation de la résonance magnétique est, en fait, de récupérer le signal énergétique émis lors de la phase de relaxation que nous venons de détailler, notamment la période de déphasage des protons. C'est ce que l'on nomme la Free Induction Decay (FID). Comme le déphasage des protons est progressif, le signal obtenu est sous la forme d'une sinusoïde amortie qui correspond à la courbe de décroissance de la valeur de l'aimantation transversale (Mxy). (Equation 8.3 et Figure 8.4)

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T2*}cos(\omega_0.t) \tag{8.3}$$

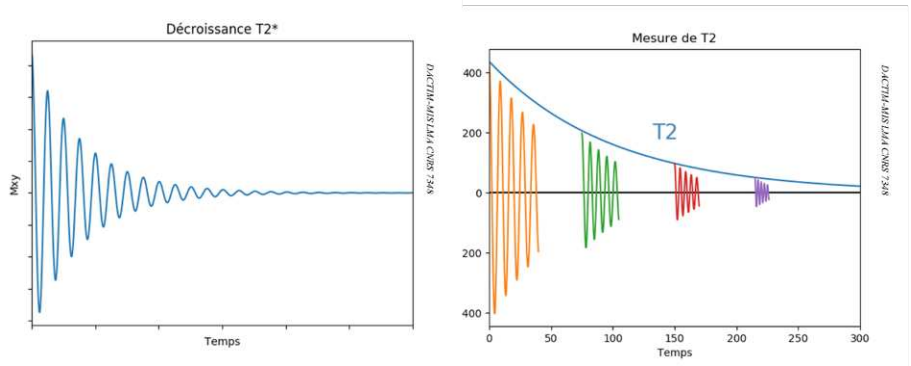


FIGURE 8.4 – Schéma d'une séquence d'écho de spin

L'équation sus-citée nomme une valeur T2*, qui correspond à la décroissance réelle de Mxy du fait d'inhomogénéités microscopiques du champ magnétique. L'obtention d'un signal en « vrai T2 » nécessite la mise en place d'un écho de spin pour éliminer ces inhomogénéités. Le process comprend

alors deux impulsions RF au lieu d'une : une première de 90° puis une deuxième de 180°. Cette dernière permet d'obtenir, après un certain temps (temps d'écho Temps d'Echo (TE) tel que 2TE/2 = TE), le signal d'écho de spin où les spins sont de nouveau « presque » en phase. (Figure8.5) La séquence en écho spin est fondée sur deux paramètres fondamentaux :

— le Temps d'Écho (TE) qui est le temps entre la première impulsion et le recueil de l'écho de spin,

— le Temps de Répétition (Temps de Répétition (TR)) qui est le temps écoulé entre deux impulsions de 90°.

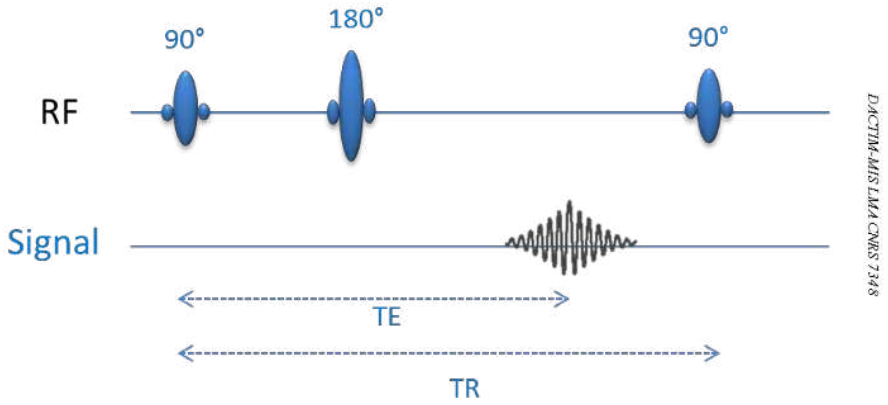


FIGURE 8.5 – Schéma d'une séquence d'écho de spin

Les paramètres TE et TR, en fonction de leurs valeurs, vont conditionner les pondérations en T1 ou T2 qui permettent, in fine, de distinguer les tissus entre eux. Le TR conditionne la pondération à 90°, donc en T1 dans le plan longitudinal. Un TR court permettra d'obtenir un signal élevé. D'un autre côté, le TE conditionne la pondération en T2 avec un signal mesuré dans le plan transversal. Plus le TE est long, plus la séquence donnera un signal élevé. Le tissu avec le T1 le plus court et/ou le T2 le plus long donnera le plus de signal (en image, le plus blanc).

Codage spatial

Pour former une image, il faut localiser spatialement ce signal dans les trois directions de l'espace. Cette étape est possible grâce aux gradients de champs magnétiques appliqués dans les trois plans de l'espace à des moments différents de la séquence. (Figure 8.6)

Ces gradients sont des bobines permettant de sélectionner :

— une épaisseur, un plan de coupe ou encore un volume à explorer / champ de vue ou FOV (field of view),

— à l'intérieur du volume prédéfini, la position de chaque point sera codée verticalement et horizontalement par l'application d'un gradient de codage de phase et d'un gradient de codage en fréquence.

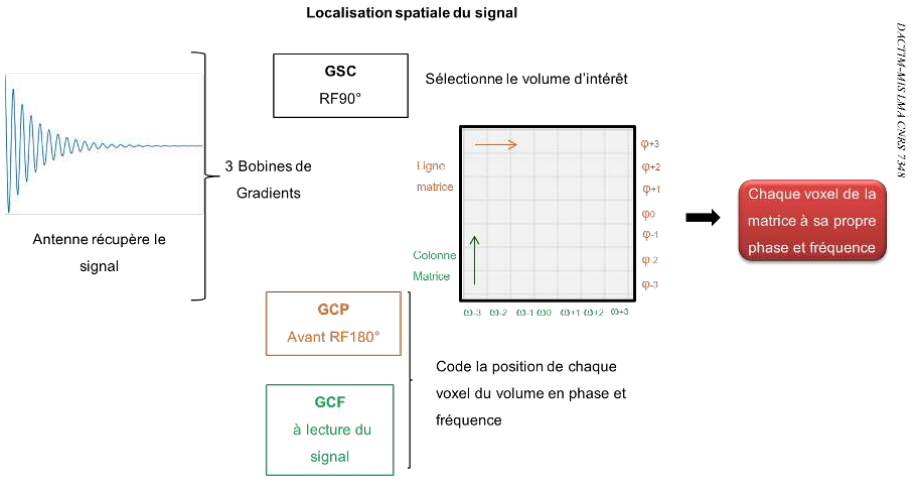


FIGURE 8.6 – Codage spatial

Le codage spatial du signal est obtenu par codage de la phase dans une direction du plan et de la fréquence dans l'autre direction. (Figure 8.6) Il s'agit en fait de s'appuyer sur les gradients de champs magnétiques tels que :

— Le gradient de sélection de coupe GSC détermine le volume à explorer, formant ainsi une matrice. Ce gradient est appliqué au moment des impulsions RF,

— Le gradient de codage de phase GSP permet le codage horizontal de chaque point dans la matrice. Il est appliqué avant l'impulsion de RF de 180°,

— Le gradient de codage en fréquence GSP permet le codage vertical de chaque point dans la matrice. Il est appliqué lors de la mesure du signal.

De fait, chaque point, compris dans le volume prédéfini / la matrice, est caractérisé par sa propre phase et sa propre fréquence.

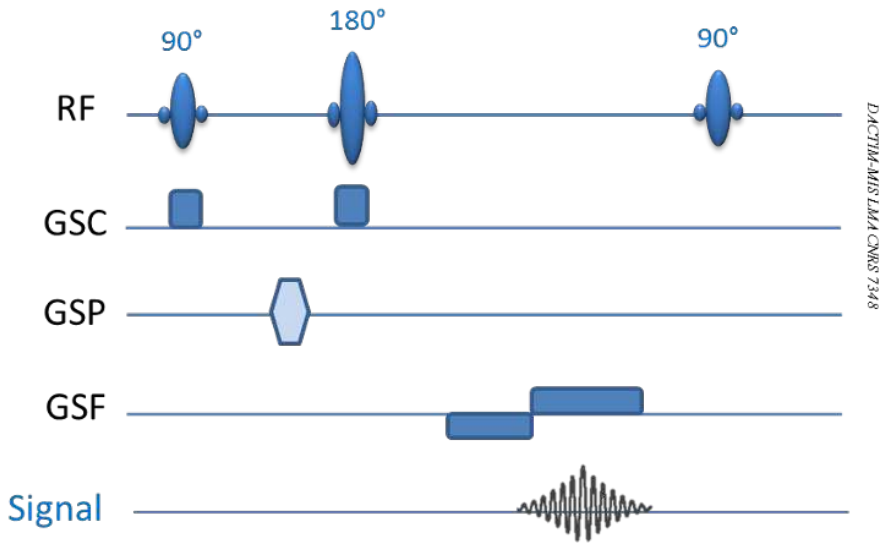


FIGURE 8.7 – Chronogramme Sequence

Du signal à l'image

Le codage spatial du signal réalisé, il est possible de transformer l'information de la matrice contenant l'information en phase et fréquence pour chaque voxel en image. Lorsque le système recueille le signal, il remplit un espace mathématique appelé espace de Fourier ou espace des K, cet espace contient toutes les informations nécessaires à la formation de l'image : intensité, fréquence et phase. La transformée de Fourier inverse permet de traduire mathématiquement ces informations fréquentielles et temporelles en niveau de gris. (Equation 5)

$$S(t) = 1/2\pi \int_{-\inf}^{+\inf} S(\omega) e^{i\omega t} d\omega \tag{8.4}$$

L'intensité et la durée d'application des gradients de codage de phase et de fréquence va modifier l'emplacement des données dans l'espace K. En effet, un gradient de faible intensité codera pour de basses fréquences spatiales et génèrera le contraste de l'image. Un gradient de forte intensité, au contraire, code pour les hautes fréquences spatiales et génèrera la résolution spatiale de l'image. Au sein de l'espace K, les basses fréquences spatiales sont au centre et les hautes fréquences à la périphérie.

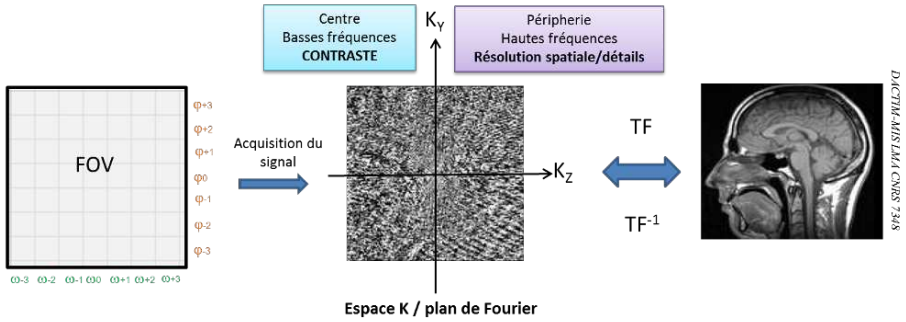


FIGURE 8.8 – Codage spatial

Qualité de l'image

Les paramètres permettant de valider objectivement la qualité de l'image IRM sont : la résolution spatiale, le contraste, le bruit et les artéfacts. - La résolution spatiale s'évalue en taille de voxel : plus le voxel est petit, plus la résolution est élevée et donc la finesse de l'image grande. - Le contraste dépendra du type de séquence utilisée. - Le bruit est enregistré en provenance des structures environnantes et pollue donc les informations du tissu cible. Pour le limiter, le volume de réception de l'antenne et la taille du voxel ont un impact. Plus il y a de signal dans la zone d'intérêt, plus le rapport signal sur bruit s'améliore. - Les artéfacts qui peuvent être de plusieurs ordres dans le cadre de l'IRM : métallique (distorsion du champ magnétique en lien avec la présence de matériel ferromagnétique), mouvements (flou de l'image / image fantôme), repliement (projection d'une surface hors du champ de vue en controlatéral de l'image), troncature (bandes sombres et claires en rapport avec une différence de résonance élevée comme entre l'os et la graisse), déplacement chimique (différence des protons des molécules d'eau et de graisse), susceptibilité magnétique (juxtaposition de deux structures ayant des susceptibilités magnétiques très différentes : air et tissu par exemple).

8.2 La Spectroscopie par résonance magnétique

Principe général

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une séquence d'IRM permettant d'accéder aux concentrations de divers métabolites d'un tissu, dans un volume donné lors d'un examen IRM. Elle est basée sur le déplacement chimique de ces substances. La SRM repose sur un principe fondamental que tout proton bénéficie d'un environnement électronique particulier qui lui confère une fréquence propre. Ainsi, chaque molécule résonne à une fréquence différente des autres. Elle peut alors être identifiée sur forme d'un déplacement chimique δ par rapport à une autre molécule de référence. Ce phénomène peut s'expliquer simplement par celui de l'eau et de la graisse (Figure 8.9).

Noyaux	Fréquence de Résonance (MHz/T)
1H	42,6
31P	17,2
13C	10,7
23Na	11,3
19F	40,1

TABLE 8.1 – Noyaux les souvent utilisés en SRM

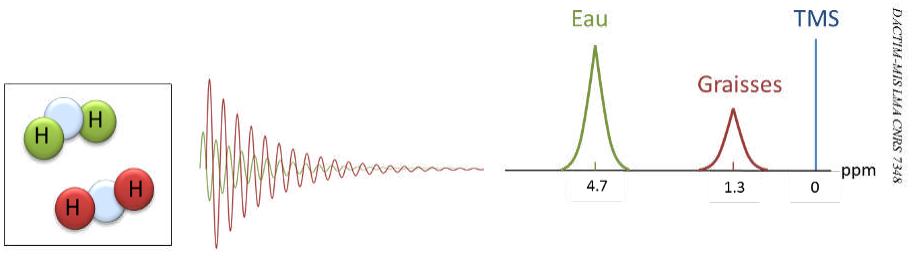


FIGURE 8.9 – Codage spatial

Le principe d'excitation de certains noyaux (hydrogène 1H, phosphore 31P, carbone 13C...) est le même que ce que nous venons de voir, mais le traitement du signal est différent, car il ne s'agit pas d'obtenir une image anatomique, mais un spectre donnant des informations sur le contenu biochimique du tissu étudié. Chaque noyau a une fréquence de résonance différente qu'il faudra utiliser en fonction du noyau cible et des métabolites que l'on souhaite mettre en évidence. Ainsi, pour chacun de ces noyaux une chaine de radiofréquence propre doit être utilisée pour réaliser l'examen (Tableau 1). Ce déplacement chimique s'exprime sous forme d'un spectre de raies (résonances), correspondant chacune à un groupement chimique. Il s'exprime en ppm (partie par million) par rapport à une référence 0, le tétraméthylsilane (TMS). C'est un nombre sans dimension représenté sur une échelle de 0 à 4,5ppm se lisant de droite à gauche. La surface sous la raie de résonance est proportionnelle à la quantité de noyaux contenus dans une molécule. Pour une molécule donnée la fréquence de résonance est ω n, le déplacement chimique δ est défini par l'équation 8.5 :

$$\delta = (\omega_n - \omega_r ef)/\omega_r ef \tag{8.5}$$

La SRM utilise le même matériel qu'en imagerie (même antenne sauf en traitement multinoyaux), mais nécessite un champ principal (puissance de l'aimant de la machine IRM) supérieur ou égal à 1,5 T et homogène. Les réglages de la machine sont donc plus complexes que pour de l'imagerie simple. Revenons sur la représentation des données SRM. Tout d'abord, il est important de considérer que le déplacement chimique est spécifique pour chaque métabolite contenant le noyau d'atome choisi (par exemple 1H), en faisant sa « signature » RMN. Sur le spectre issu des données récupérées, on

observe des raies ou groupes de raies : les multiplets (doublets, triplets) qui représentent chaque groupement chimique. Les multiplets sont liés au phénomène de couplage de spin. Le graphe est défini en abscisse par une graduation en partie par million (ppm) avec une référence 0 à droite de l'axe, qui, en SRM-1H, correspond au tétraméthylsilane (TMS) ; en ordonnée par l'intensité du signal. L'aire sous la courbe/raie représente la quantité de noyaux du groupement chimique donné, donc la concentration en métabolite. Nous allons voir à présent qu'il est possible de réaliser deux types de séquence en SRM : la spectroscopie monovoxel et celle en multivoxel. Pour plus de clarté, nous nous consacrerons à la SRM-1H pour expliquer les principes des différentes séquences.

8.2.1 Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique

Monovoxel ou Single Voxel Spectrometry (SVS)

Cette méthode d'acquisition permet d'acquérir un volume d'intérêt par l'intersection de trois plans orthogonaux en appliquant successivement des impulsions sélectives (RF) dans chaque direction de l'espace x, y et z. Ensuite, on excite une coupe par un gradient associé à une impulsion RF. Le signal du volume d'intérêt correspond à l'intersection de ces trois plans (Figure 8.10). Cette séquence permet d'obtenir un spectre d'un volume unique compris entre 1 à 10 cm3 avec un temps d'acquisition inférieur à 5 minutes (Figure 8.11). Cette séquence possède un très bon rapport signal sur bruit lui permettant ainsi une quantification fiable des métabolites.

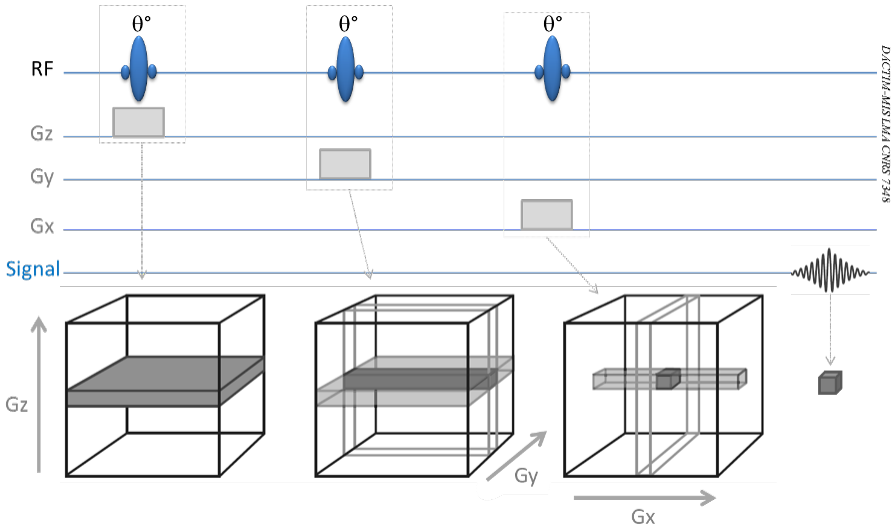


FIGURE 8.10 – Codage spatial

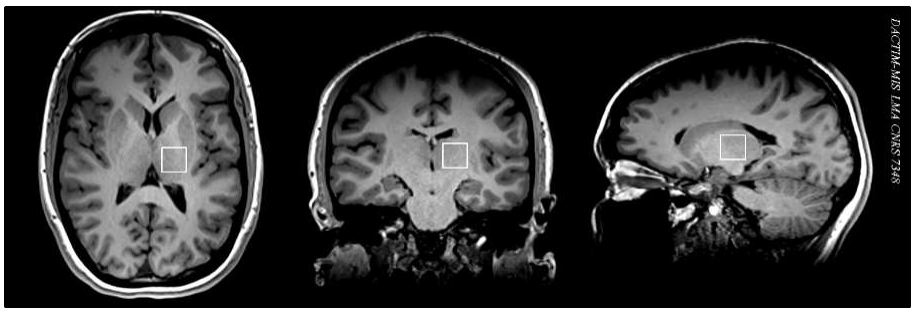


FIGURE 8.11 – Codage spatial

Contrairement aux autres séquences IRM qui se basent sur la détection du signal de l'eau pour reconstruire les images, la SRM du proton (SRM-1H) doit soustraire le signal de l'eau pour détecter le signal des métabolites d'intérêt (Figure 8.12).

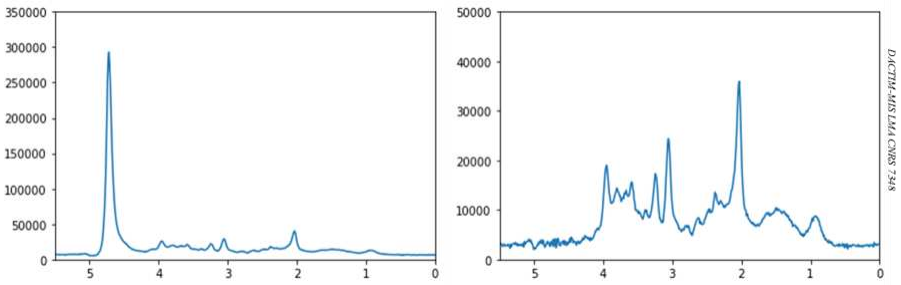


FIGURE 8.12 – Codage spatial

Dans le cerveau, la concentration des atomes d'hydrogène de l'eau est comprise entre 80 et 100 mM alors que celle des métabolites détectables est inférieure à 10 mM. Si le signal provenant de l'eau n'est pas éliminé, le spectre proton obtenu en SRM est dominé et distordu par ce signal intense à 4,7 ppm. La suppression du signal de l'eau est réalisée par la séquence CHESS (CHEmical Shift selective Saturation) placée avant l'impulsion d'excitation de la séquence PRESS ou STEAM. La CHESS consiste à « saturer » l'eau tissulaire dans les 3 directions en appliquant trois impulsions de 90° à la fréquence de résonance de l'eau. (Figure 8.13)

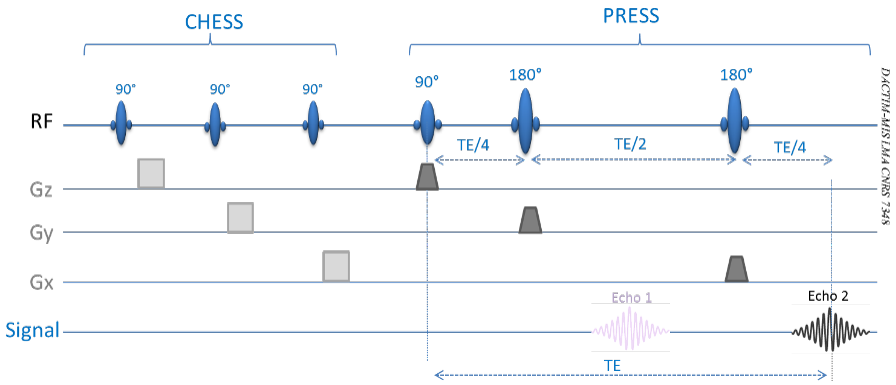


FIGURE 8.13 – Codage spatial

En SRM monovoxel, il est possible d'utiliser deux types de séquence de localisation : le STEAM ou Stimulated Écho Acquisition Mode qui repose sur l'utilisation de 3 impulsions à 90° de sélection de tranches et le PRESS (Point RESolved Spectroscopy) qui permet de refocaliser sélectivement, avec des temps d'écho successifs, le signal provenant de trois tranches (Figure 24). Théoriquement, pour un même temps d'écho, la séquence PRESS permet de recueillir deux fois plus de signal d'un volume donné que le STEAM. Le rapport signal sur bruit de ces séquences est déterminé à partir du temps d'écho (TE) qui gère le délai d'enregistrement des signaux après la phase d'excitation. La séquence STEAM utilise des TEs très courts (15 à 20ms) lui conférant un rapport signal sur bruit plus faible que celui de la séquence PRESS. La PRESS utilise un un TE court (35 ms) et un TE long (135 ms ou 270 ms) et donnant accès aux métabolites qui possèdent différents temps de relaxation TE (Figure 8.14)

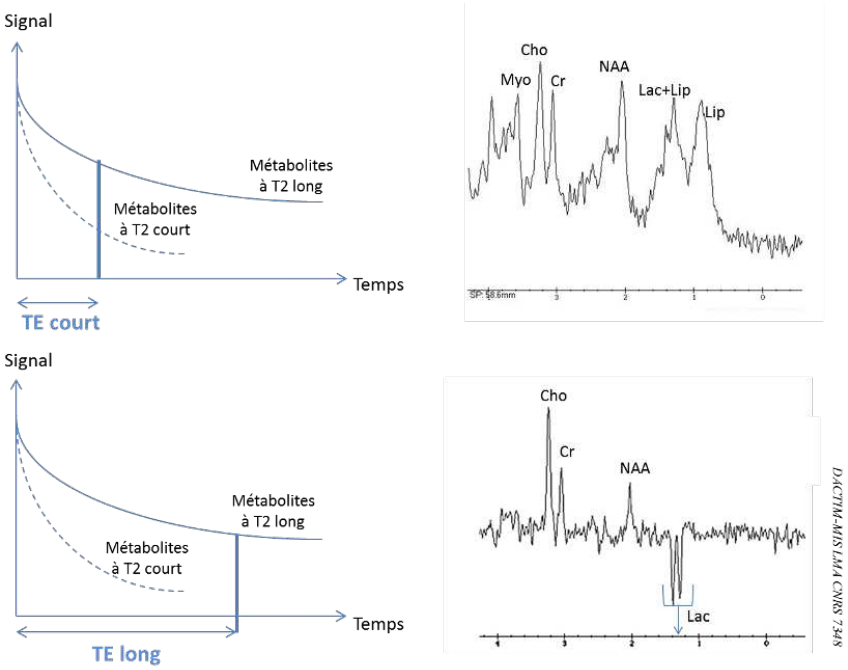


FIGURE 8.14 – Codage spatial

— À TE court, on mesure les signaux du N-Acetyl-Aspartate (NAA), Choline (Cho), Créatine (Cr), complexe glutamate-glutamine (Glu/Gln) et myoInositol (mI),

— À TE long, on mesure les signaux du NAA, de la Cho et de la Cr à temps de relaxation maximum donc à leur concentration maximum dans les tissus.

En SRM-1H, les métabolites détectables doivent avoir une concentration supérieure à 1mM. Cette technique ne permet donc pas l'accès direct à la plupart des neurotransmetteurs : acétylcholine, noradrénaline, dopamine et sérotonine. Les principaux métabolites détectés en SRM-1H sont :

— Les amino-acides : N-Acétyl Aspartate, Glutamate,

— Les amines : Glutamine, Choline, Créatine,

— Les sucres : myo-Inositol,

— Autres : lactate, lipides libres.

Ces métabolites sont impliqués dans différents cycles cellulaires : le cycle de Krebs pour le NAA et la choline, l'oxydoréduction cytoplasmique pour la choline et le myo-Inositol, l'oxydoréduction mitochondriale pour le Glutamate, le GABA et la Glutamine. Ils sont le reflet de différentes fonctions que nous allons détailler (Figure 8.15).

— Le NAA est un marqueur quantitatif de souffrance neuronale. La physiologie du NAA est mal connue. Il s'agit d'un marqueur intracellulaire de la fonction neuronale lié à la phosphorylation oxydative mitochondriale (47) et qui semble être une mesure indirecte de l'intégrité neuronale et l'abondance synaptique (48). Certains travaux, sur le modèle murin notamment, lui attribuent une localisation dans les oligodendrocytes : le NAA serait donc aussi un marqueur axonal. (49–51)

— La Créatine (Cr) est impliquée dans le système de transport à haute énergie (source de phosphate pour convertir l'ADP en ATP dans la mitochondrie). Dans un contexte pathologique, le pic n'est pas affecté et sert de référence. Ainsi, la valeur de Cr est prise en compte pour le calcul de ratios de métabolites (NAA/Cr et Cho/Cr).

— La Choline (Cho) est un marqueur de souffrance membranaire. Elle est impliquée, ainsi que tous ses dérivés (comme le neurotransmetteur acétylcholine, les dérivés de la phosphatidylcholine membranaire et la bétaïne) dans le métabolisme et la structure des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine et sphingomyéline) et de leurs précurseurs.

— Le Glutamate (Glu) est un neurotransmetteur d'excitation, il est associé à la Glutamine (Gln), un produit de la réaction du glutamate avec l'ammoniac (la glutamine est augmentée dans les anomalies du métabolisme de l'ammonium). Les signaux de Gln et Glu ne sont pas distinguables, ils sont donc notés Glx. L'acide gamma-amino butyrique (GABA) est un neurotransmetteur impliqué dans la communication des neurones courts.

— Le myo-Inositol (mI) est un marqueur de souffrance gliale, mais ses fonctions ne sont pas clairement identifiées. Il serait impliqué dans les échanges transmembranaires. L'augmentation du myo-Inositol est généralement rencontrée au cours de processus qui impliquent une activation gliale ou une gliose. La diminution de l'Inositol est parfois reliée à des phénomènes d'hyperosmolarité.

— Le lactate (Lac) apparaît sur le spectre sous la forme d'un doublet. La présence de lactate est considérée comme témoignant d'une situation pathologique. Cependant depuis peu, la présence de lactate en condition physiologique dans le cerveau a été démontrée (52–55). Sa concentration augmente en cas d'activation du métabolisme anaérobie (figure 8.16).

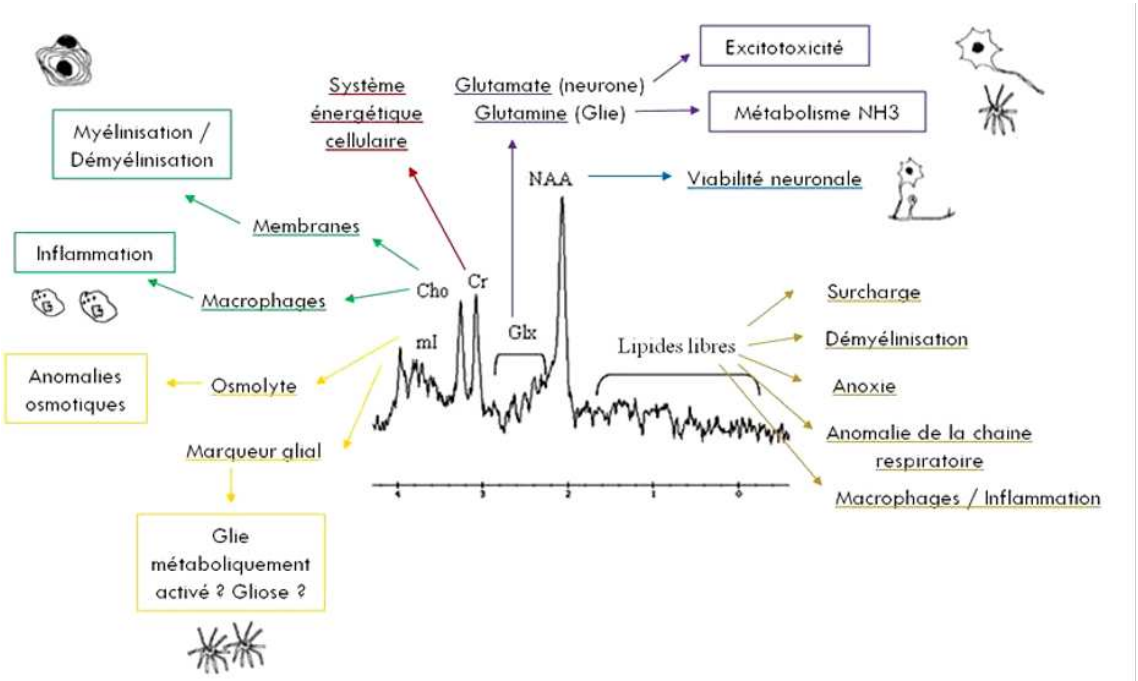


FIGURE 8.15 – Description du spectre acquis par SRM ^{1}H chez un patient non pathologique.

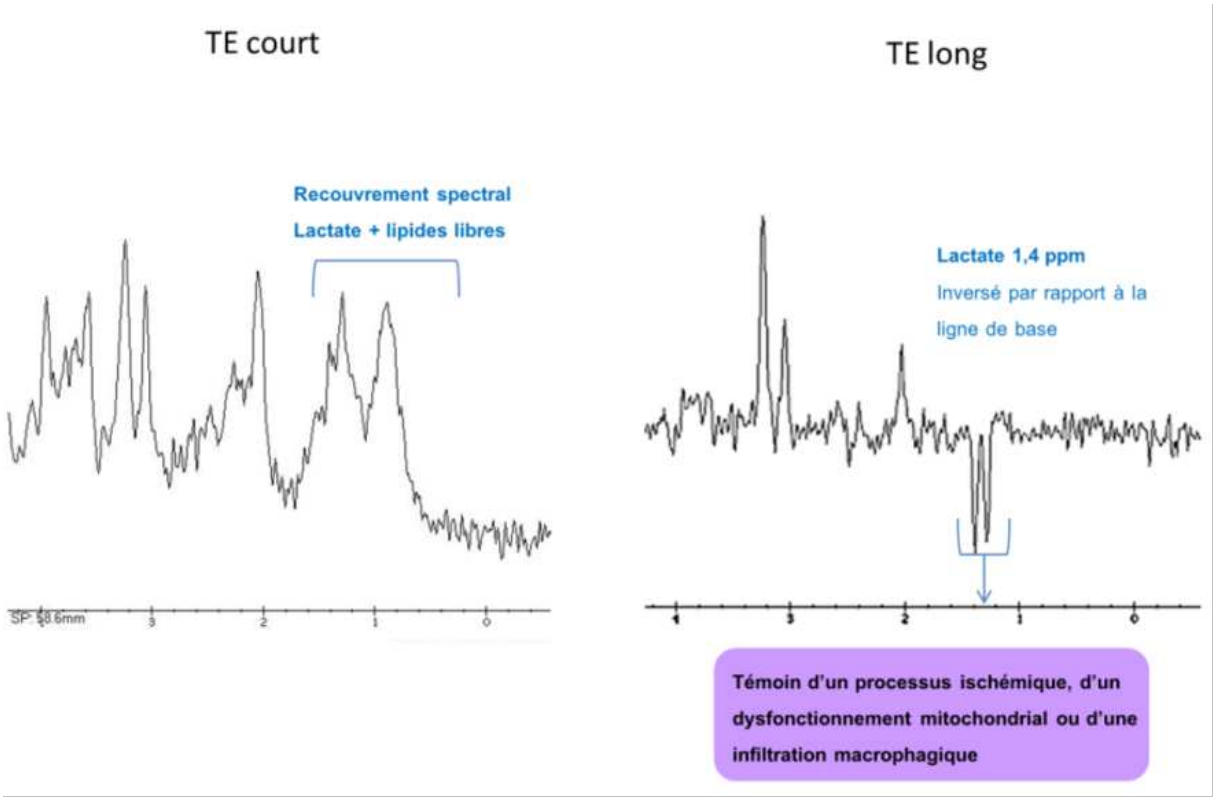


FIGURE 8.16 – Spectre acquis par SRM ^{1}H chez un patient pathologique.

Multivoxel ou Chemical Shift Imaging (CSI)

La spectroscopie multivoxel ou (chemical shift imaging CSI) permet d'échantillonner un volume en trois dimensions ou un plan de coupes en deux dimensions (Figure 8.17). Sur ce type de séquence,

la séquence CHESS est également appliquée pour supprimer le signal de l'eau puis une impulsion sélective dans un axe permet de définir le plan de coupe et des gradients de phase dans les deux autres axes associés à des impulsions RF codent la position des voxels. Le volume d'acquisition peut dépasser les 100 cm3 et est segmenté en sous-volumes. La présentation de l'information peut se faire de deux façons distinctes, soit sous forme de spectres identifiés qui seront reliés à un voxel, soit sous forme d'une cartographie métabolique associée à une échelle de couleur qui permettra d'observer la distributivité d'un métabolite par rapport à un autre ou alors un rapport de deux métabolites (Figure 8.18).

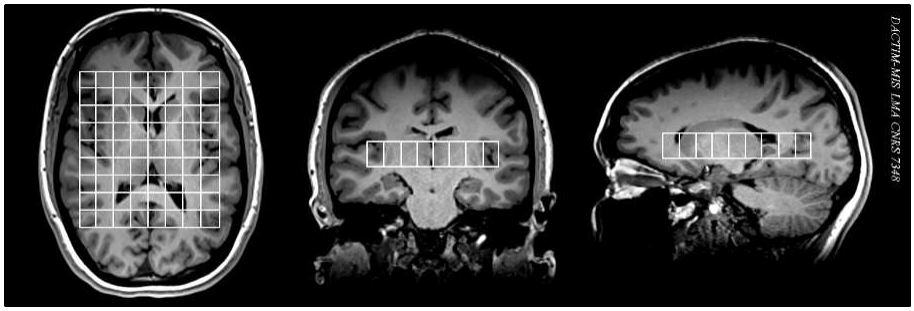


FIGURE 8.17 – Exemple de coupe CSI.

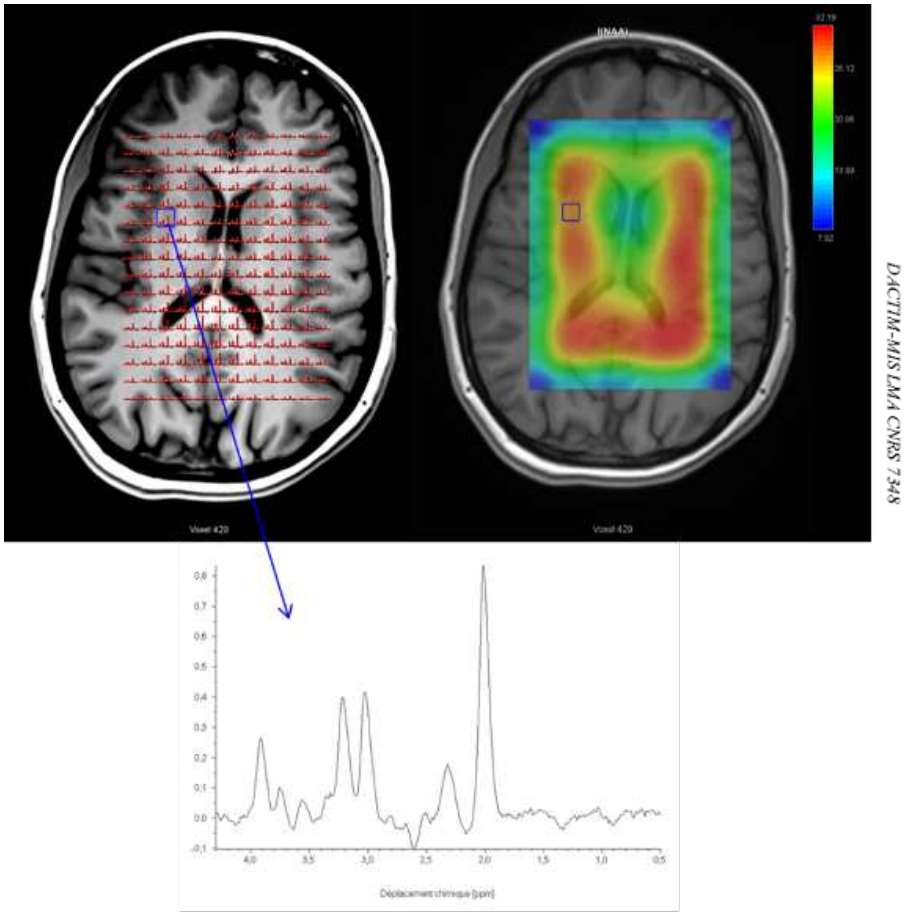


FIGURE 8.18 – À gauche : coupe CSI, chaque voxel contenant un signal. À droite : carte de chaleur de la créatine obtenue par sa quantification suivie d'une interpolation polynomiale.

La distribution des métabolites est hétérogène dans les différentes régions du cerveau ou en cas de lésions tissulaires locales comme les tumeurs cérébrales ou plaques de démyélinisation. La spectroscopie par résonance magnétique du proton 2D ou 3D multivoxel (CSI) est la méthode usuelle d'exploration. Cette technique permet de couvrir une coupe d'épaisseur 20mm environ ou le volume du cerveau dans son ensemble. Ce volume est subdivisé en voxels au sein desquels on retrouvera de manière simultanée les signaux des métabolites. L'une des problématiques de cette technique, très souvent sous-estimée, est l'artéfact de décalage chimique ou erreur de déplacement chimique (Chemical Shift Displacement Error CSDE). En effet, du fait de l'utilisation :

— de bobine émettrice de diamètre important,

— d'antenne réceptrice multicanaux,

— d'impulsions RF en bandes de plus en plus étroites.

et sachant que le déplacement chimique en Hz augmente avec le champ magnétique, l'on comprend facilement que le CSDE à 3T devient important et ne peut être ignoré dans la conception technique de l'exploration en spectroscopie.

Pour résoudre ce problème, plusieurs solutions ont été développées notamment la séquence OVERPRESS de General Electric et plus récemment la séquence LASER (localized by adiabatic selective refocusing pulse) ou sa forme simplifiée la semi-LASER (59) utilisant des impulsions adiabatiques développées dans les années 1990. Les impulsions adiabatiques sont des impulsions RF modulées en amplitude et en fréquence qui sont relativement insensibles à l'inhomogénéité du champ B1 et aux effets de décalage en fréquence. Ces impulsions adiabatiques peuvent être des impulsions d'excitation, de refocusing et d'inversion et ont pour caractéristiques :

— moins sensibles aux erreurs d'étalonnage des ondes RF et donc aux inhomogénéités de champ

— permettant une manipulation des spins précise sur une gamme élevée de niveaux de puissance des ondes RF

— minimisant le chauffage des échantillons et le taux d'absorptions spécifique (SAR)

La conception des impulsions adiabatiques est assez complexe, souvent segmentée en fonctions hyperboliques tangentes ou sécantes, avec modulation indépendante d'amplitude et de fréquence (ou de phase). (62,63) La séquence LASER consiste en l'application d'une impulsion RF adiabatique de 90° d'excitation non sélective suivie de trois paires d'impulsions RF hyperboliques sécantes (HS) à 180° refocusing (recentrant) le signal dans les trois directions pour le localiser. L'association d'une seule de ces impulsions HS avec un gradient de sélection de coupe produit une variation de phase de premier ordre importante sur l'ensemble du spectre (il existe plusieurs ordres de variation, plus l'ordre est élevé plus les variations sont importantes). Deux HS consécutives sont nécessaires pour s'affranchir de cette variation de phase. Ainsi la séquence LASER permet d'obtenir un profil d'excitation plus uniforme et réduit le CSDE grâce aux impulsions HS de grande largeur de bande. Le nombre

d'impulsions HS dans la séquence LASER nécessite une puissance des impulsions RF plus élevée ainsi que des temps d'écho TE assez long comparés aux séquences de SRM conventionnelle. Une alternative intéressante est la séquence semi-LASER. Cette méthode utilise une impulsion RF non adiabatique à 90° sur la sélection de coupe suivie de deux paires d'impulsions HS comme dans la LASER. Le temps d'écho TE est défini par les temps de l'impulsion à 90°, des impulsions HS refocusing et des temps entre chaque impulsion. La séquence semi-LASER permet de corriger les inhomogénéités de B1, de diminuer la puissance des impulsions RF et d'utiliser des temps d'écho plus courts conduisant à un faible CSDE (<10% eau/lipides à 3T) et une bonne résolution spectrale sur l'ensemble du VOI d'acquisition, même en périphérie.

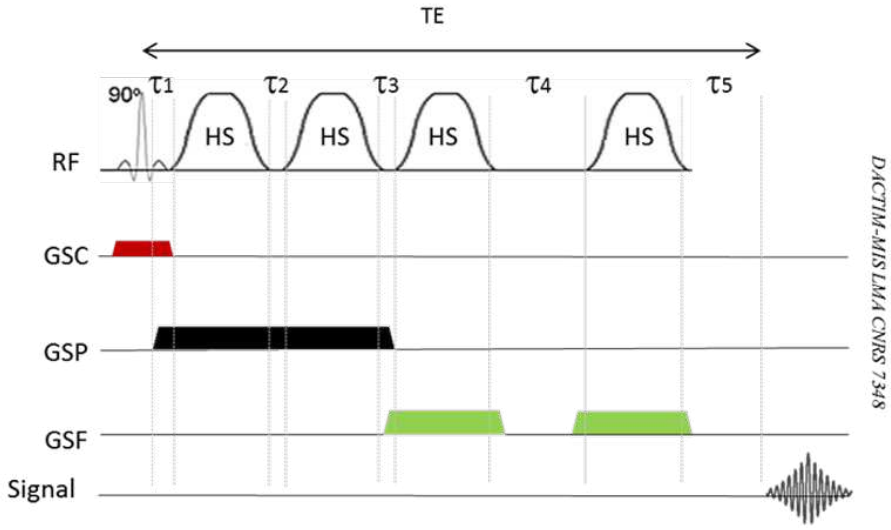


FIGURE 8.19 – Codage spatial

Post-Traitement

Le post-traitement en spectroscopie quel que soit le noyau étudié, nécessite plusieurs étapes qui sont décrites dans la Figure 8.20 avant d'aborder la quantification des différents métabolites. L'analyse d'un spectre est une manœuvre bien plus difficile que l'interprétation d'une image IRM. En effet, il est nécessaire de s'assurer tout d'abord de la qualité de ce spectre avant de pouvoir l'exploiter. Il faut s'assurer de la bonne suppression du signal de l'eau, d'un rapport signal sur bruit satisfaisant, de la bonne séparation de chaque pic ou raie : notamment l'absence de coalescence des pics de choline et créatine. La ligne de base est aussi un élément important, car pour bien mesurer l'aire sous chaque pic, il est important que la ligne de base soit correctement corrigée et se rapproche le plus possible d'une ligne horizontale. Une fois la qualité du spectre assurée, il sera possible de passer à l'analyse à proprement parler du signal. Il s'agira alors d'identifier les pics de résonances et de quantifier les métabolites (mesure de l'aire sous le pic).

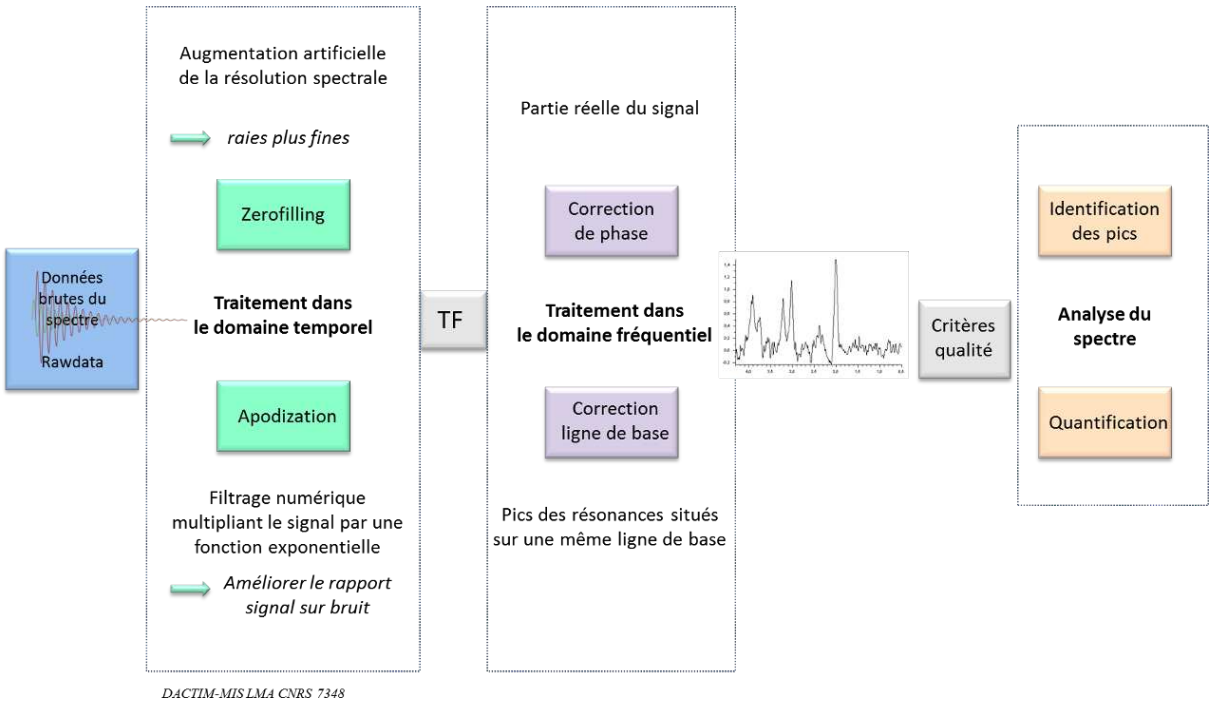


FIGURE 8.20 – Codage spatial

Une fois la qualité du spectre assurée, il sera possible de passer à l'analyse à proprement parler du signal. Il s'agira alors d'identifier les pics de résonances et de quantifier les métabolites (mesure de l'aire sous le pic).

Quantification

La quantification est donc une étape délicate en spectroscopie, quel que soit le noyau utilisé. Elle repose sur le fait que l'intensité du signal est corrélée à la concentration du métabolite d'intérêt (repéré par sa position en fréquence). Il existe deux voies d'investigation : quantitative et qualitative.

— La voie quantitative a pour but d'accéder aux concentrations réelles des métabolites dans le volume d'intérêt, via l'utilisation de certains outils avancés comme jMRUI (Java-based MR user interface) (64), LC Model ou SAGE (Spectroscopy Analysis General Electric).

— La voie qualitative utilise le calcul de rapport ou de ratio en choisissant l'un des métabolites comme référence. Il s'agit alors d'étudier des rapports de concentrations de métabolites.

En SRM-1H, le métabolite de référence le plus souvent utilisé dans les rapports est la créatine, car sa concentration reste relativement stable dans les différentes pathologies (65). On peut ainsi calculer les rapports Cho/Cr, NAA/Cr, notamment. Cette méthode présente l'avantage de ne pas être dépendante du signal ou d'une éventuelle contamination par le liquide cérébrospinal. Les concentrations des différents métabolites et les valeurs des différents rapports varient en fonction de plusieurs paramètres comme le temps d'écho, le temps de relaxation, l'âge du patient ou la région étudiée. Il

est donc impératif lorsque l'on interprète un rapport de métabolite, de le comparer au parenchyme sain et/ou à des valeurs obtenues chez des sujets sains dans la même région, avec des paramètres d'acquisition similaires. L'intérêt étant d'analyser de manière plus pertinente le fonctionnement cellulaire en partant de l'hypothèse que dans un fonctionnement sain, les métabolites sont dans des proportions stables les uns par rapport aux autres. La modification de ces rapports signerait alors un dysfonctionnement cellulaire. Enfin, les protocoles d'analyse de données sont différents en fonction du type de pathologie étudiée. Dans les pathologies focales (ex. tumeur cérébrale), les données provenant des zones lésées peuvent être comparées aux valeurs de la région controlatérale saine et/ou aux valeurs, à région identique, d'une population témoin. Pour les pathologies diffuses, les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin.

Conclusion

L'IRM est une technique d'imagerie encore au grand potentiel. Bien comprendre les fondements physiques de la RMN est primordial pour poursuivre le développement des différentes séquences d'IRM. Dans ce contexte, la SRM a un rôle essentiel à jouer par l'apport original qu'elle donne, en tant que technique d'imagerie, sur les connaissances du métabolisme cérébral *in vivo*, et ce, en dehors de toute irradiation. Mais pour qu'elle soit pertinente dans ses applications, notamment médicales, il est nécessaire d'aller plus loin dans ses modalités d'utilisation.

8.3 La Spectroscopie Phosphore ^{31}P

8.3.1 Principe et Technique

La spectroscopie multi-noyaux nécessite une chaine de radiofréquence supplémentaire adaptée en fréquence à chaque noyau étudié (w31P =17,2 MHz/T, w1H=42,6 MHz/T) ainsi qu' une antenne de surface ou une birdcage double accord 1H/31P. cette dernière étant la seule à même de permettre des résolutions spatiale et spectrale satisfaisantes. Elle permet également de réaliser toutes les acquisitions conventionnelles. Le spectre phosphore s'étend sur 30 ppm (soit 2000Hz à 3 Tesla) avec 7 résonances principales comprises entre 10 et -20ppm (Figure 8.21). La spectroscopie multi-noyaux permet d'affiner l'étude du métabolisme cérébral. La spectroscopie RMN *in vivo* du phosphore 31P réside dans le rôle clé des molécules phosphorylées dans le métabolisme énergétique cérébral. Plus simple que le spectre proton, le spectre phosphore (Figure 8.21) est néanmoins très important, car il apporte de nombreuses informations complémentaires au spectre du proton (1H). Par ailleurs, le développement de l'étude en spectroscopie multi-noyaux *in vivo* fait pendant à celui de l'étude ex-vivo de fragments biopsiques ou des fluides corporels (sang, urine, LCR). Cette voie d'analyse fonc-

tionnelle, multi-nucléaire et multi-localisée, ouvre des possibilités importantes d'étude du métabolisme ; elle a même permis de décrire de nouvelles pathologies. Les séquences utilisées sont comme en SRM proton des séquences mono-voxel et multi-voxel, uniquement à TE très court.

Métabolites étudiés

Dans le détail, voici les fonctions dont il est le reflet :

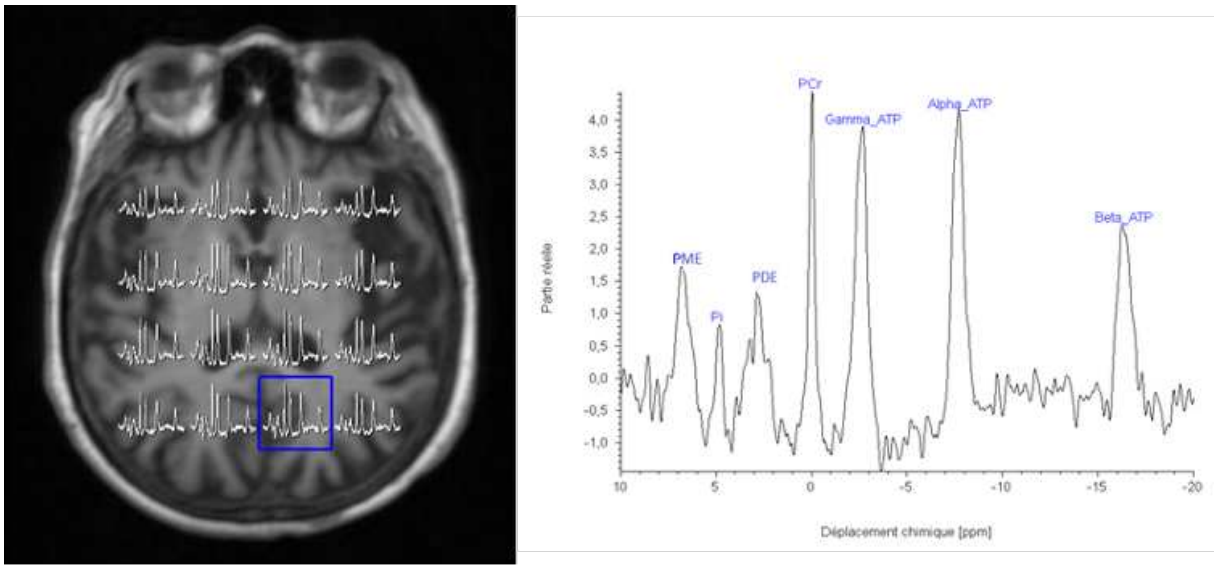


FIGURE 8.21 – Spectroscopie phosphore.

1. Les PME (PhosphoMonoEsters) reflètent l'activité anabolique des membranes phospholipidiques. Le pic du spectre est composé du signal de nombreux métabolites incluant ceux relatifs à la synthèse des membranes phospholipidiques comme la phosphocholine (Pc), le phosphoéthanolamine (PE) (constituant majeur du tissu cérébral normal et tumoral) et les sucres phosphates.
2. Les PDE (PhosphoDiEsters) reflètent au contraire le catabolisme membranaire. Le pic est plus élevé dans la substance blanche que dans la substance grise. Le rapport PME/PDE est représentatif du changement de la membrane phospholipidique.
3. Le Pi (Phosphates inorganiques) permet le calcul du pH intracellulaire (pHi) à partir des variations de position du pic de Pi par rapport à celui de la PCr. pHi = 6.77+log[(delta Pi-3.29)/(5.68-deltaPi)]
4. La PCr (PhosphoCréatine) est une molécule phosphorylée riche en énergie, très abondante dans le cerveau dans lequel une haute activité du métabolisme énergétique est requise. Elle sert de tampon pour maintenir le niveau d'ATP constant face à la demande d'énergie via la réaction catalysée par la créatine kinase.

5. L'ATP est une molécule présente dans tous les organismes vivants et est la principale source d'énergie immédiatement disponible pour l'activité des cellules. L'ATP est un produit du métabolisme cellulaire, la plus grande part de l'ATP étant synthétisée par les mitochondries, le reste étant produit par la glycolyse qui peut être très active dans certaines cellules telles que les astrocytes. L'ATP est un phosphate à haute énergie qui sert de substrat à plusieurs types de processus biochimiques. Le spectre phosphore permet de distinguer trois isotopomères de l'ATP sous la forme de trois pics distincts : un doublet γ-ATP, un doublet α-ATP et un triplet β-ATP.

Schématiquement, on retiendra trois grands types d'informations : Le pool phosphoénergétique (PCr et ATP), le turnover membranaire (PME, PDE) et le pH intracellulaire (pHi) (figure 8.22)

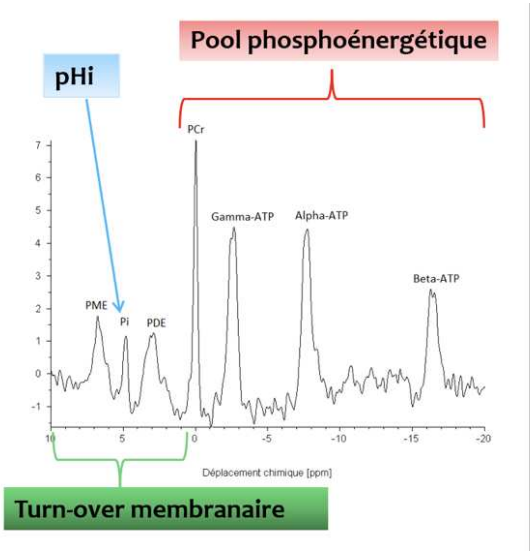


FIGURE 8.22 – Codage spatial

8.3.2 Post Traitement

Traitement du signal

La figure 8.20 montre les différentes étapes du traitement du signal avant l'analyse du spectre 1. Analyse du spectre Avant toute analyse du spectre, on se doit de vérifier sa qualité qui dépend de plusieurs paramètres :

— Une bonne suppression du signal de l'eau,

— Un bon rapport signal sur bruit,

— Une bonne séparation du pic de choline et de créatine (pas de coalescence).

Si le spectre vérifie tous les critères de qualité, la phase d'analyse peut être réalisée. La quantification

est un point délicat en spectroscopie, quel que soit le noyau exploré. Elle repose sur le fait que l'intensité du signal est corrélée à la concentration du métabolite étudié. Il existe deux voies d'analyse :

— la première, quantitative tente d'accéder aux concentrations réelles des métabolites dans le volume d'intérêt. Certains logiciels comme LCModel, JMRUI utilisent de l'information a priori pour modéliser les spectres.

— La seconde voie d'analyse est dite qualitative, consiste à donner les résultats sous la forme de rapport ou de ratio en choisissant l'un des métabolites comme référence. Dans les pathologies focales, une acquisition controlatérale peut être réalisée dans la région saine afin de comparer les valeurs obtenues dans la région lésée. Par exemple en normalisant la résonance de Créatine de la lésion sur celle de la région hétérolatérale saine. Pour les pathologies diffuses, les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin.

Les concentrations des différents métabolites et les valeurs des différents rapports varient en fonction du temps d'écho, du temps de relaxation, de l'âge du patient ou de la région étudiée.

Chapitre 9

État de l'art de la SRM dans l'ischémie

Contenu

9.1 Métabolomique 129

9.2 SRM Proton 130

9.2.1 N-Acétyl aspartate 130

9.2.2 Lactate 130

9.3 SRM Phosphore 131

9.3.1 Pool phosphoénergétique (PCr et ATP) 131

9.3.2 Turn over membranaire 131

9.3.3 pH intra cellulaire 131

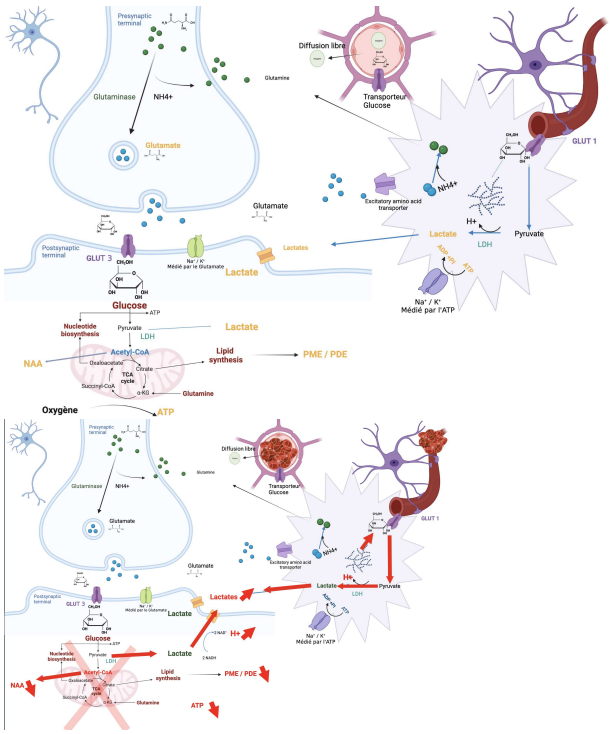


FIGURE 9.1 – Métabolisme normal et en condition ischémique occlusive. Impact sur les voies métaboliques

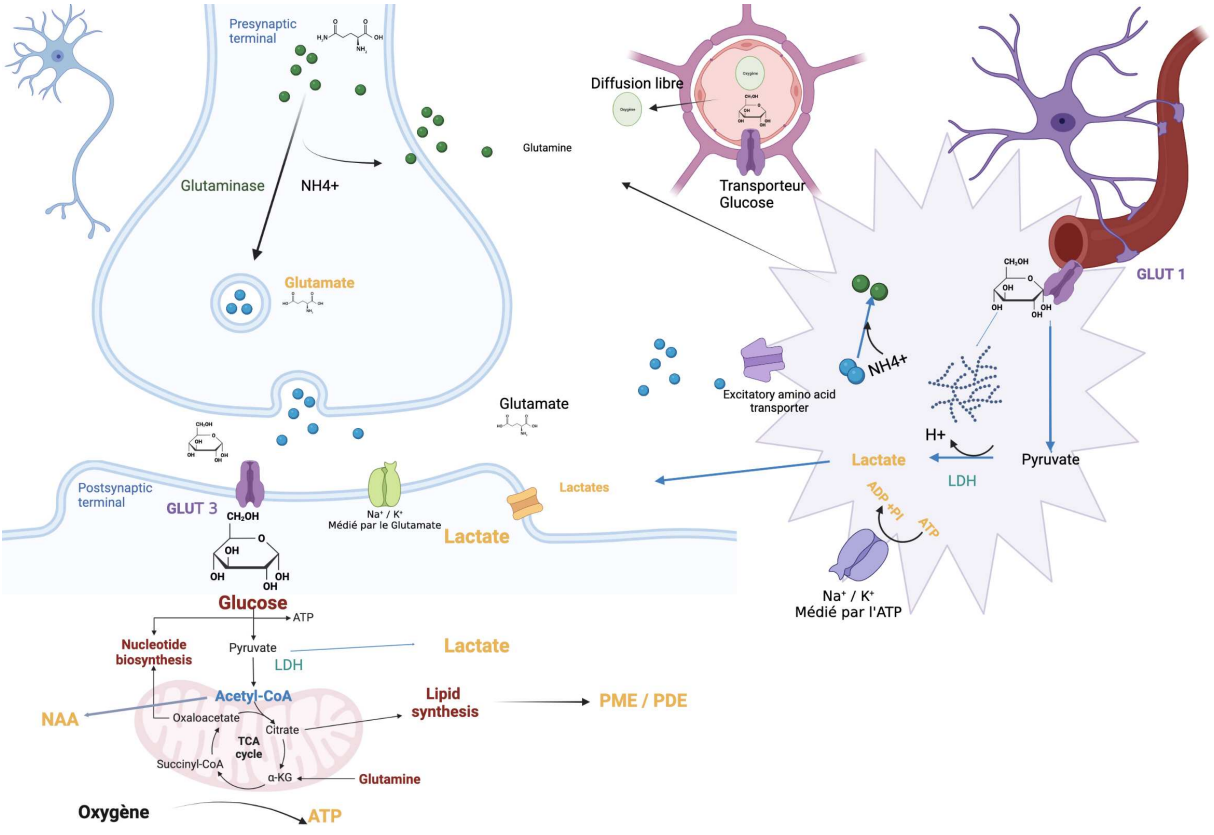


FIGURE 9.2 – Schéma du métabolisme cérébral

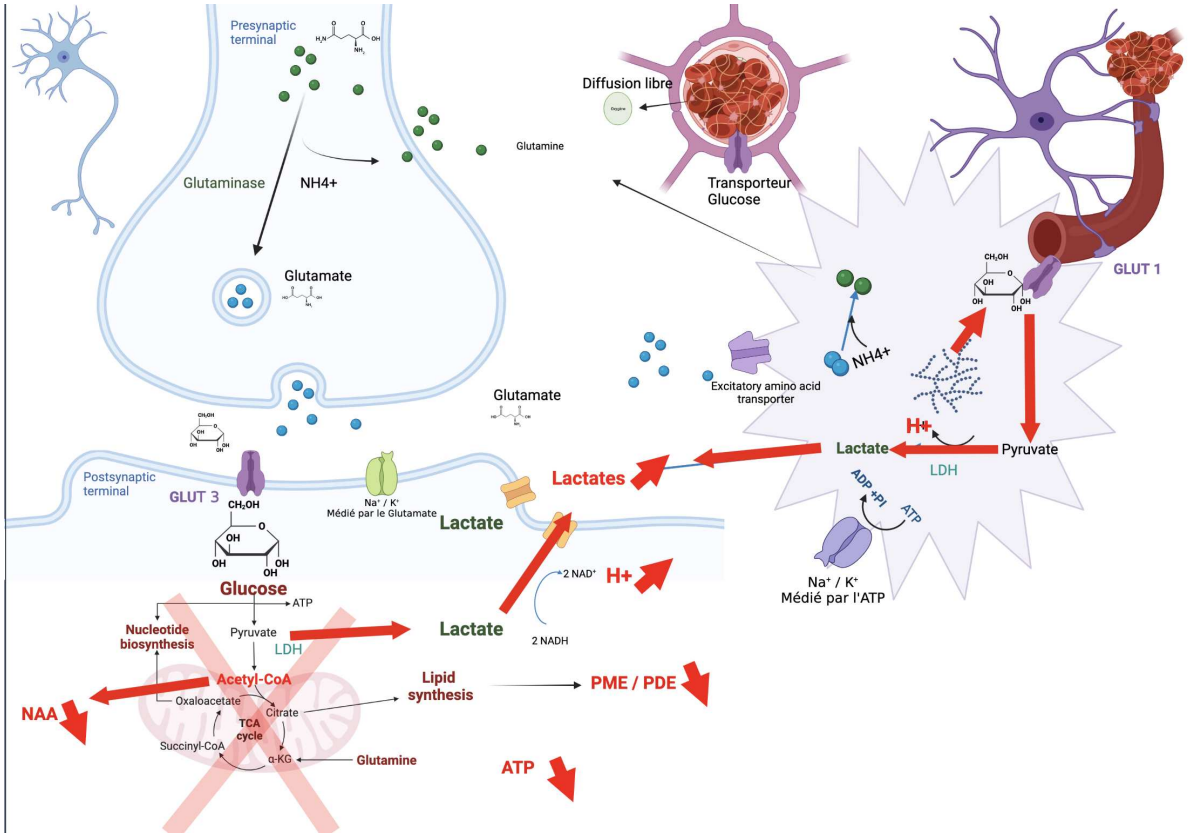


FIGURE 9.3 – Variation des paramètres lors de l'AVC ischémique

9.1 Métabolomique

L'étude des variations et signatures métaboliques des pathologies s'appelle la métabolomique. Il existe deux façons d'évaluer *in vivo* la métabolomique : la NMR (dont ^{1}H-NMR) sur des échantillons sanguins ou par des méthodes d'imagerie de type SRM. Quelques études ont été publiées sur la SRM à la phase aiguë de l'AVC mais très peu s'interessent au pronostic après reperfusion post-thrombectomie.

Les modifications du métabolome survenant lors de l'ischémie reperfusion mettent en jeu des cascades métaboliques principalement basées sur la dérivation du métabolisme phosphorylo-oxydatif vers le métabolisme anaérobie du glucose. Ce métabolisme génère de l'acide lactique et des ions H+. L'ensemble de la dérive métabolique conduit à la mort neuronale.

Résultats expérimentaux

Sur le plan expérimental, l'ischémie génère une chute des concentrations de PCr, d'ATP de glucose et de glycogène de 90% environ. La somme des nucléotides adényliques (ATP + ADP + AMP) est diminuée de 53% et la concentration de lactate est multipliée par un facteur 7,7. Après une heure de reperfusion, il subsiste une diminution de la concentration d'ATP (- 32%) par rapport aux valeurs

pré-ischémiques, conduisant à une réduction de la somme des nucléotides. La teneur en lactate et le rapport lactate/pyruvate sont augmentés respectivement de 43 et de 77%. Après une heure de reperfusion, l'activité cérébrale est significativement diminuée par rapport aux valeurs témoins de 39% pour la PCr, de 96% pour l'ATP pour l'ATP, de 89% pour l'ADP. Après 24h de reperfusion les flux d'ATP et ADP continuent à diminuer de manière significative.

9.2 SRM Proton

9.2.1 N-Acétyl aspartate

Dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux non reperfusés, les NAA sont diminués et les lactates augmentés dans les tissus nécrotiques et la zone de pénombre. Une étude de la cinétique des métabolites après ischémie retrouve une évolution inverse des lactates et des NAA. La résonance des NAA chute jusqu'au 12ème jour, témoins de la constitution d'un œdème cérébral et de la constitution progressive d'une zone de perte neuronale qui semble même aller au delà de la zone d'ischémie visible en imagerie. Pereira et AL ont montré en 1999 que le NAA au cœur de l'ischémie pouvait être un facteur pronostique indépendant à la phase diagnostique de l'AVC ischémique. Une autre étude a démontré une corrélation entre chute du NAA de la zone péri ischémique proche et l'atrophie cérébrale post-ischémique à 3 mois, en cohérence avec l'étude de Munoz meniega.

9.2.2 Lactate

A l'inverse, le lactate augmentent jusqu'à un facteur 7 pendant les 2 premières semaines. Cette élévation s'explique par l'association du développement de la voie anaérobie mais aussi par le processus inflammatoire accompagnant la mort neuronale. En effet, les macrophages, responsables de la phagocytose, ont un métabolisme majoritairement anaérobie, source de production de lactates. Wardlaw et Al décrivent même des anomalies du pic de lactates au delà de la zone d'ischémie visible en diffusion - probablement dans la zone d'oligémie. C'est aussi cohérent avec les constatations sur les NAA. L'accumulation de lactate cérébral après une agression est généralement associée à une souffrance tissulaire et à un mauvais pronostic. Ces observations ont contribué à la mauvaise réputation du lactate en tant que substrat énergétique utile tant pour le cerveau sain que pour le cerveau lésé. Cependant, les progrès réalisés sur la base d'études animales et humaines ont commencé à changer cette opinion. En effet, le lactate n'est pas seulement considéré comme un substrat énergétique important soutenant l'activité des cellules cérébrales et en particulier des neurones, mais il a également été démontré qu'il fournit une neuroprotection, y compris après un AVC. Une augmentation

de la production de lactate au cours d'un événement ischémique est une tentative normale du tissu pour compenser une réduction du métabolisme oxydatif. Mais lorsque l'apport en oxygène est rétabli et que la phosphorylation oxydative reprend, le lactate devient un substrat énergétique essentiel pour récupérer la fonction. Le lactate est aussi un effecteur de la coopération cellulaire mis en évidence par Pellerin et Magistreti.[96][97]

9.3 SRM Phosphore

L'ensemble des métabolites explorés par ^{31}P SRM sont impactés par l'ischémie : le pool phosphoénergétique (PCr et ATP), le turnover membranaire (PME, PDE) et le pH intracellulaire (pHi).

9.3.1 Pool phosphoénergétique (PCr et ATP)

Lors de la chute du débit sanguin cérébral, l'ensemble du pool phosphoénergétiques diminue. Le métabolisme phosphorylo oxydatif, dépendant de l'apport en oxygène chute, ce qui entraîne une baisse de 15 fois la concentration en ATP au sein de la lésion.

9.3.2 Turn over membranaire

La balance PME/PDE augmente dans le tissu ischémique. La PME est principalement associée à l'anabolisme et la PDE principalement au catabolisme. Cette caractéristique pourrait suggérer différents niveaux de dommages de la population cellulaire, ce qui est cohérent avec les résultats sur le lactate. En effet, en cas d'ischémie sévère, l'équilibre est beaucoup plus déréglé qu'en cas d'ischémie légère. Cela pourrait s'expliquer par une grave perturbation du métabolisme énergétique et une perte d'intégrité de la membrane.

9.3.3 pH intra cellulaire

Lors des atteintes ischémiques et secondairement à l'augmentation du lactate, le pH intra cellulaire diminue au sein de la zone ischémique (pHi = 7.38). Cette acifidication entretient l'inflammation locale et la nécrose cellulaire. Il existe cependant de nombreux tampons au sein du cerveau qui font que la dérégulation du ph survient plus tardivement que les autres dérégulations étudiées en ^{31}P SRM.

Toutes ces anomalies métaboliques ont été décrites majoritairement in vitro [98]ou sur des modèles animaux mais peu de publications in vivo dans l'AVC ischémique ont été publiées[99][100].

Chapitre 10

Évaluation pronostique en SRM multinoyaux : PIMISUTT

Contenu

10.1 Schéma de l'étude 134

10.1.1 Plan de l'étude 134

10.2 Analyse statistique 137

10.2.1 Définition de la régression logistique 138

10.2.2 Application de la Regression Logistique à l'ischémie réperfusion aiguë . 140

10.2.3 Résultats 143

10.2.4 Discussion 145

L'étude PIMISUTT a pour but d'évaluer les caractéristiques métaboliques (proton, phosphore) étudiées par IRM multimodale à la phase subaiguë (entre douze et vingt-quatre heures après lever de l'occlusion), de la zone ischémique chez les patients atteints d'un infarctus sylvien unilatéral traité par thrombectomie mécanique afin de les associer au score clinique à 3 mois (score de Rankin modifié) dans l'hypothèse d'établir un intérêt pronostique de l'imagerie dans cette population de patients lors d'une étude de plus grande dimension.

10.1 Schéma de l'étude

10.1.1 Plan de l'étude

Une étude prospective monocentrique a été menée de décembre 2017 à avril 2021 dans le centre d'AVC du CHU de Poitiers. La conception de l'étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel local et enregistrée sur le site *clinicaltrial.gov* (NCT04651010). Une information écrite a été fournie au patient ou à ses proches concernant l'étude et ses bénéfices et risques.

Patients

Les patients consécutifs adressés à notre centre de traitement des accidents vasculaires cérébraux pour une occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale, avec un score NIHSS supérieur à 6 et traités avec succès par thrombectomie mécanique avec ou sans thérapie intraveineuse (IVT) ont été inclus. Les patients dont la recanalisation a échoué (score mTICI inférieur à 2B) n'ont donc pas été inclus.

Critères exclusion

Les patients ou les proches auxquels une information loyale sur l'étude n'a pas pu être donnée, qui n'ont pas pu subir de SRM en raison de contre-indications et les patients trop détériorés pour tolérer l'IRM ont été exclus. Les patients présentant un examen non concluant et/ou des séquences illisibles ont été secondairement exclus.

Données démographiques

Les données démographiques des patients, notamment l'âge, le sexe, le score NIHSS avant et après la thrombectomie mécanique, le score mTICI, le nombre de passages, le type de dispositifs utilisés

pour la MT, le traitement par thrombolyse intraveineuse, les biomarqueurs cardiovasculaires tels que le diabète, le tabagisme et la dyslipidémie, ont été enregistrés.

^{1}H-SRM

Les patients ont passé un examen IRM ^{1}H cérébral selon le même protocole avec un système corps entier Siemens, Skyra 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Allemagne) avec antenne de tête à 32 canaux en réseau phasé. L'utilisation d'un champ magnétique de 3T peut augmenter la résolution spatiale et la précision de la détection de différents métabolites dans l'imagerie SRM. Il est important de reconnaître et de traiter l'erreur de déplacement du déplacement chimique pour acquérir des spectres utiles dans tout le volume sélectionné. Pour limiter autant que possible le déplacement chimique, nous avons réalisé une séquence CSI semi-LASER afin d'explorer l'ensemble de l'AVC et la région controlatérale. Les paramètres d'acquisition multi-voxel (CSI-SRM) étaient les suivants : TR 1700 ms ; TE 135 ms ; nombre d'acquisitions 2 ; dimension de la saturation du volume externe (OVS) 240 mm R/L ; 240 mm A/P ; dimension du VOI 90 mm R/L ; 120 mm A/P ; 20 mm S/I avec une taille de voxel de 4,5 ml (15*15*20 mm) ; largeur spectrale 1200 Hz ; nombre de points 1024. Le volume excité a été délibérément choisi pour être environ 20% plus grand que le VOI (5), et les signaux provenant de l'extérieur du VOI ont été supprimés avec des impulsions de saturation du volume extérieur, par exemple, des impulsions de suppression très sélectives avec de grandes largeurs de bande. Les volumes d'intérêt ont été localisés dans la région périphérique de la zone ischémique, en évitant le centre nécrotique au spectre non concluant, le tissu cérébral normal et le LCR.

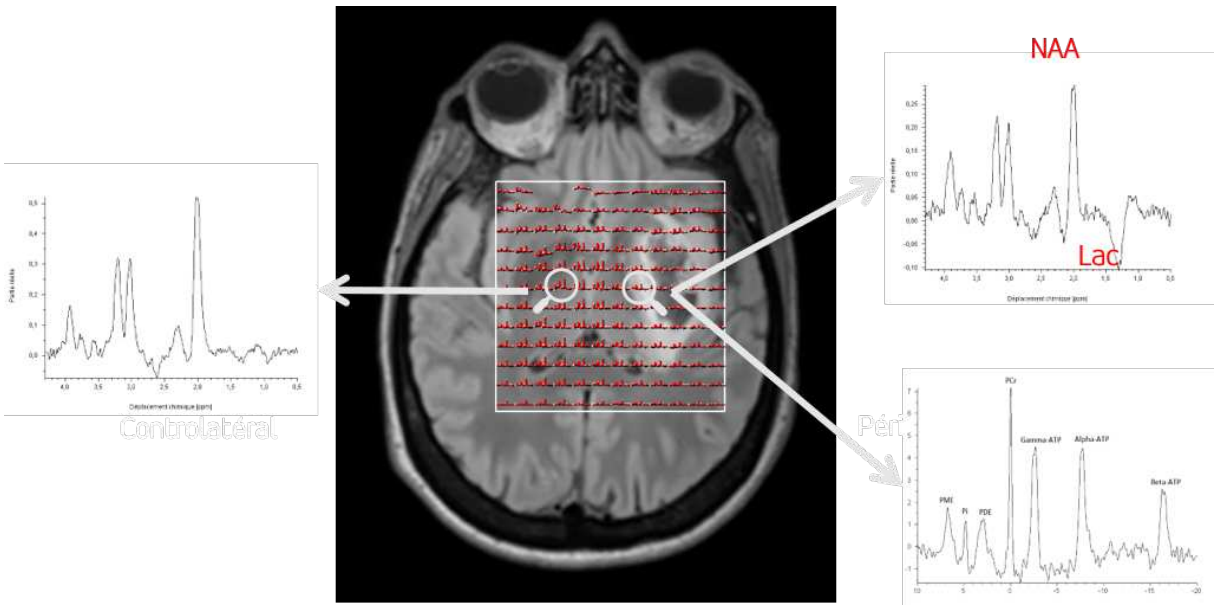


FIGURE 10.1 – Coupe axiale d'un AVC. Positionnement de la séquence CSI avec à droite un spectre proton et phosphore dans la pénombre ischémique et à gauche dans la zone controlatérale.

^{31}P-SRM

La SRM ^{31}P a été réalisée avec une antenne tête double accord ^{1}H/^{31}P (Rapidbiomedical, Würzburg, Allemagne). Les spectres ^{31}P-MR ont été acquis avec une séquence 3D-MRSI du cerveau entier avec FOV 300*300*300mm ; VOI 300*300*80mm ; résolution matricielle 8*8*8 interpolée à 16*16*16 conduisant à une taille de voxel reconstruit de 37.5*37.5*37.5mm ; TE 2.3ms ; TR 1050ms ; Nex 30 ; flip angle 90° ; largeur de bande du récepteur 2.4 kHz et taille du vecteur à 1,024 pour un temps d'acquisition total de 13 minutes. Avant l'acquisition, une procédure automatique a été effectuée pour optimiser l'homogénéité du champ magnétique à l'intérieur du VOI. Pour faciliter le placement des voxels, des images RM haute résolution ont été acquises avec une séquence d'écho de gradient rapide préparée par magnétisation (MPRAGE) pondérée en T1 avec les paramètres suivants : TR 1800ms ; TE 2,24ms ; TI 900ms ; 176 coupes axiales et une résolution spatiale de 1mm3. Pour une exploration bilatérale appropriée et reproductible du striatum et du thalamus, nous avons placé la grille CSI toujours dans la même tranche axiale (AC-PC) afin de garantir que les lésions soient incluses dans un voxel chacune.

Post-Traitement

Les données brutes ^{1}H-SRM ont été transférées sur un poste de travail hors ligne et analysées avec le logiciel de post-traitement JMRUI (2) en utilisant l'algorithme AMARES [101] (Java-based magnetic resonance user interface-advanced method for accurate, robust and efficient signal fitting). L'intensité du signal de chaque métabolite a été obtenue en utilisant l'algorithme d'ajustement AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral Fitting of SRM data with use of prior knowledge). AMARES est une approche d'ajustement de courbe dans le domaine temporel, dans laquelle la phase d'ordre zéro et le temps de retard sont des paramètres modélisés de la fonction Lorentzienne. Dans cette méthode de quantification interactive, les largeurs de ligne et les concentrations font partie d'une fonction de Lorentz. Dans cette méthode de quantification interactive, les largeurs de ligne et les concentrations font partie d'un modèle non linéaire et sont optimisées en ajustant le signal *in vivo* avec une combinaison de signaux de métabolites par des techniques de moindres carrés non linéaires. La concentration absolue des métabolites à partir de l'intensité du signal telle qu'elle est dérivée par le JMRUI peut être ajustée à une équation simplifiée telle que publiée[102]. La concentration d'eau dans la substance blanche est considérée comme égale à 35,88 mmol/l. Les temps de relaxation de l'eau et des métabolites des volontaires sains ont été utilisés pour la correction de la relaxation. La qualité spectrale a été examinée pour chaque sujet sur la base des paramètres suivants : largeur à mi-hauteur (FWHM) comme estimation de la largeur de raie du spectre *in vivo* (les valeurs en ppm ont été converties en Hz) ; SNR déterminé par le signal maximal

et les résidus du spectre ajusté ; et coalescence des pics. En cas d'altérations majeures de la qualité spectrale, le sujet était exclu de l'étude. Six pics de résonance bien résolus ont été ajustés : Choline (Cho), créatine à écho court, créatine à écho long, NAA, Lipides et Lactates.

Les données brutes de ^{31}P- SRM ont été transférées sur une station de travail hors ligne. Tous les spectres ^{31}P-SRM dans l'ensemble de données MRSI 3D ont été remplis de zéro, corrigés en phase et quantifiés avec le logiciel de post-traitement JMRUI 5.0 en utilisant l'algorithme AMARES. Neuf pics de résonance bien résolus ont été ajustés : PCr, PC, Pi, PE, GPC, GPE, α-ATP, β-ATP et γ-ATP. Le Phospho Mono-Ester (PME) a été calculée à partir de la somme de PE et PC, la Phospho Di-Ester (PDE) à partir de la somme de GPE et GPC et l'ATP total (tATP) à partir de la somme de α-ATP, β-ATP et γ-ATP. En outre, les rapports PME/PDE, PME/PCr et PDE/PCr ont été calculés. En raison des longs laps de temps associés à des mesures T1 précises, aucune correction n'a été effectuée pour les différentes valeurs ^{31}P-T1 des métabolites dans le cerveau. Pour chaque métabolite ^{31}P-SRM, la surface du pic a été calculée en pourcentage du signal phosphoré total acquis à partir du VOI. Un contrôle de qualité visuel a été effectué par deux spectroscopistes RM (GH et RG) indépendamment (résidu minimal et ajustement attribué à la bonne résonance). De plus, une évaluation quantitative du résultat de l'ajustement a été effectuée, et seuls les ajustements de métabolites avec une limite de Cramer-Rao de $\leq 30\%$ ont été considérés comme fiables. En cas d'altérations majeures de la qualité spectrale, le sujet a été exclu de l'étude.

Référence standard

Le handicap fonctionnel par rapport aux activités antérieures à l'AVC a été catégorisé à l'aide de l'échelle de Rankin modifiée. Le mRS a été établi lors d'une consultation médicale dédiée à 90 jours par un neurologue formé à cette échelle et travaillant dans un centre d'AVC. Les patients ont été classés en bon résultat (mRS$\leq$2) et mauvais résultat (mRS>2) selon les normes internationales.

10.2 Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été décrites par des nombres et des pourcentages et comparées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher lorsque les valeurs attendues étaient inférieures à cinq, tandis que les variables quantitatives ont été décrites par leurs moyennes et leurs écarts types (ET) et comparées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Conformément aux normes de statistiques médicales et biologiques, nous avons fixé l'erreur de type 1 à 0,05. Une analyse multivariée a été effectuée en développant des modèles de classification et de régression pour prédire le résultat du patient sur la base des données cliniques et spectroscopiques.

10.2.1 Définition de la régression logistique

Les modèles de régression logistique s'appliquent dans le cadre où nous souhaitons expliquer une variable binaire notée Y à partir de variables explicatives x_i.

Nous modélisons Y par une loi de Bernoulli de paramètre π dépendant des variables explicatives.

Définition 10.1. *Fonction de masse,*

$$f(Y;\pi) = \pi^Y(1-\pi)^{1-Y}, Y \in \{0,1\}$$

Espérance,

$$E(Y) = \pi$$

Variance,

$$Var(Y) = \pi(1-\pi)$$

Comme $\pi = \mathbb{E}(Y) \in \{0,1\}$ nous devons déterminer une fonction de lien $g : \mathbb{R} \to [0,1]$.

Définition 10.2. *Soit la fonction logistique,*

$$\begin{array}{rccc} g & : & \mathbb{R} & \to &]0,1[\\ & & x & \mapsto & \frac{1}{1+\exp(-x)} \end{array}$$

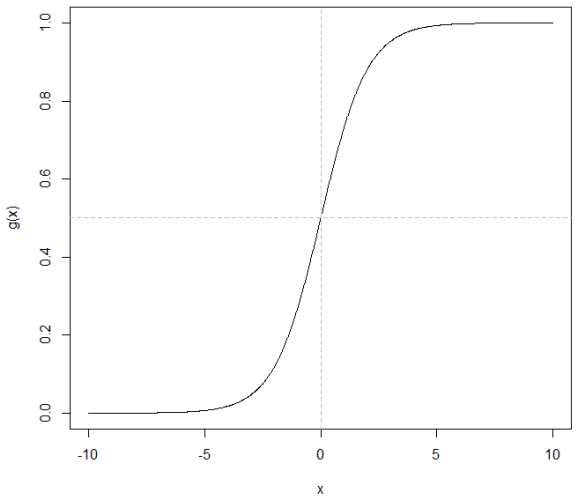


FIGURE 10.2 – Représentation de la fonction logistique.

Définition 10.3. *Soit la fonction logit,*

$$\begin{array}{rccc} h & : &]0,1[& \to & \mathbb{R} \\ & & \pi & \mapsto & ln(\frac{\pi}{1-\pi}) \end{array}$$

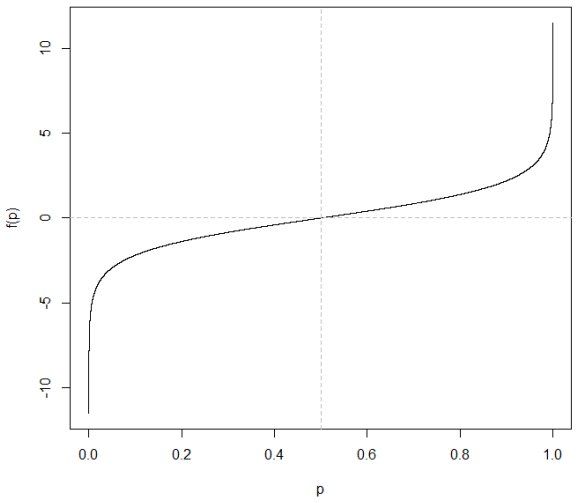


FIGURE 10.3 – Représentation de la fonction logit.

Propriété 10.1. *h est la bijection réciproque de g.*

Preuve 10.1.

$$\begin{aligned} f \circ g(x) &= ln(\frac{\frac{1}{1+exp(-x)}}{1-\frac{1}{1+exp(-x)}}) \\ &= ln(\frac{1}{(1+exp(-x))(1-\frac{1}{1+exp(-x)})}) \\ &= ln(\frac{1}{1+exp(-x)-1} \\ &= ln(exp(x)) \\ &= x \end{aligned}$$

de plus,

$$\begin{aligned} g \circ f(x) &= \frac{1}{1+exp(-ln(\frac{x}{1-x}))} \\ &= \frac{1}{1+\frac{1-x}{x}} \\ &= \frac{1}{1+\frac{1}{x}-1} \\ &= x \end{aligned}$$

Nous modélisons l'espérance π en fonction de $X = (x_1, \ldots, x_n) : \pi(X) = \mathbb{P}(Y = 1|X)$ grâce à l'équation de relation linéaire suivante,

$$h(\pi(X)) = ln(\frac{\pi(X)}{1-\pi(X)}) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \cdots + \beta_n x_n \tag{10.1}$$

la transformation par la fonction logistique permet de retrouver $\pi(X)$,

$$\pi(X) = \frac{1}{1 + exp(-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \cdots + \beta_n x_n))} \tag{10.2}$$

Nous souhaitons trouver les paramètres $\beta = (\beta_0, \ldots, \beta_n)$ qui maximisent la fonction de vraisemblance L.

Soit la fonction de vraisemblance,

$$\begin{aligned} L(\beta) &= \prod_{i=1}^{n} \mathbb{P}(Y = y_i | X = x_i) \\ &= \prod_{i=1}^{n} \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{1-y_i} \\ log(L(\beta)) &= \sum_{i=1}^{n} y_i ln(\pi_i) + (1 - y_i) ln(1 - \pi_i) \end{aligned}$$

les dérivées partielles de premier ordre de la log vraisemblance ont pour valeur

$$\begin{cases} \frac{\delta log(L)}{\delta \beta_0} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \pi(X)), \\ \frac{\delta log(L)}{\delta \beta_j} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \pi(X)) x_{ij}, 0 \leq j < 0. \end{cases}$$

Comme π n'est pas linéaire, ces expressions ne le sont pas non plus. Afin d'estimer les paramètres $\hat{\beta}$ qui optimisent la fonction de vraisemblance les logiciels utilisent en pratique des méthodes itératives tel que l'algorithme de Newton-Raphson. Au cours de cet algorithme nous calculons une estimation de la matrice hessienne, la matrice des dérivées partielles seconde de la vraisemblance. Son inverse est l'estimation de la matrice de variance-covariance de β.

Une fois l'estimation de $\hat{\beta}$ faite, nous pouvons évaluer la significativité des $\hat{\beta}_i$ en utilisant le test de Wald.

Test d'hypothèse : $H_0 : \beta_i = \lambda$ vs $H_1 : \beta_i \neq \lambda, \lambda \in \mathbb{R}$

Statistique du test de Wald : $\frac{\hat{\beta}_i - \lambda}{S_{\beta_i}} \sim N(0,1) \implies \frac{(\hat{\beta}_i - \lambda)^2}{S^2_{\beta_i}} \sim \chi^2(1)$

En général ce test est réalisé avec $\lambda = 0$.

10.2.2 Application de la Regression Logistique à l'ischémie réperfusion aiguë

Dans la suite de l'étude PIMISUTT, nous avons entraîné un modèle de régression logistique (LR) avec une procédure de validation croisée Leave One Out (LOOCV) pour l'évaluation des performances[103].

Nous avons défini comme gold standard la performance du modèle LR basé exclusivement sur le NIHSS post-thrombectomie. Sa précision a été estimée à 77,55%. Notre objectif était de construire un modèle incluant le NIHSS et le profil métabolique qui donne une meilleure performance.

Régression Logistique basée sur ^{1}H-SRM

Nous avons d'abord construit le modèle complet avec des termes non linéaires pour le rapport Lactate/Cr, le rapport NAA/Cr, le rapport Choline/Cr et le rapport NAA/Choline. Nous avons utilisé le critère d'information d'Akaike et la régression régularisée avec LASSO pour la sélection des caractéristiques. Les deux ont suggéré de garder le rapport Lactate/Cr comme une valeur linéaire et d'exclure les rapports NAA/Cr et Choline/Cr.

Dataset	Accuracy	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Total	0.853	0.882	1.000	0.750	0.737	1.000
Validation	0.853	0.864	1.000	0.750	0.737	1.000

TABLE 10.1 – Performances des modèles basés sur la spectroscopie protonique CSI. Les paramètres sont le rapport lactate sur créatine comme valeur qualitative avec un seuil de 0,81 et le NIHSS post-thrombectomie.

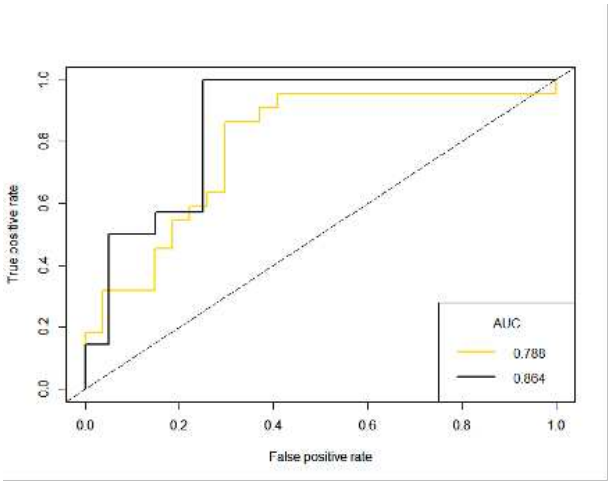


FIGURE 10.4 – Courbe ROC du modèle SRM Proton

Régression Logistique basée sur ^{31}P-SRM

Nous avons construit le modèle LR complet avec des termes non linéaires. Nous avons utilisé le critère d'information d'Akaike [104] et la régression régularisée avec LASSO [105] pour la sélection des caractéristiques. Tous deux ont suggérés de conserver le rapport PME/PDE en tant que variable continue.

Les Performances du modèle sont bonnes pour la prédiction du mRs à 90 jours avec une AUC de 0.821 contre 0.765 avec le seul NIHSS.

Dataset	Accuracy	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Total	0.811	0.821	0.941	0.700	0.727	0.933
Validation	0.811	0.765	0.941	0.700	0.727	0.933

TABLE 10.2 – performances du modèle basé sur la spectroscopie CSI du phosphore. Les paramètres sont le rapport PME-over-PDE en tant que valeur continue et le NIHSS post-thrombectomie

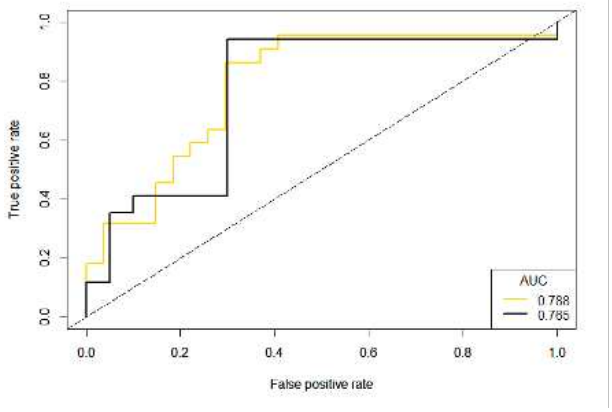


FIGURE 10.5 – Courbe ROC du modèle SRM Phosphore

Afin de nous assurer de la validité du choix du modèle de régression logistique, Nous avons testé d'autres types de modèles de prédiction.

Modèles	Séquence proton		Séquence phosphore	
	Accuracy	AUC	Accuracy	AUC
Logistic regression (LR)	85.29 %	0.864	81.08 %	0.765
Support Vector Machine (SVM)	80.16 %	0.834	69.38 %	0.733
Random forest (RF)	76.47 %	X	72.97 %	X

LR	Accuracy	AUC
NIHSS post-thrombectomy	77.55 %	0.788

TABLE 10.3 – Tableau comparatif des performances des différents modèles de prediction du mRs à 90j à l'aide des données clinico métaboliques et cliniques seules

10.2.3 Résultats

Soixante-six patients ont été enregistrés et 59 ont été inclus. Sept patients (11%, 7/66) ont été exclus en raison d'un examen non concluant (artefacts de mouvement). Des groupes ont été constitués en fonction des résultats cliniques favorables (groupe 1) et défavorables (groupe 2). Il n'y avait pas de différences significatives au sein des groupes en ce qui concerne le sexe, l'âge, le NIHSS moyen initial, les scores mTICI, le délai entre l'apparition des symptômes et la thrombectomie, le délai entre la thrombectomie et l'IRM, le côté de l'ACMO et la recanalisation. Il y avait 32 femmes (54 %, 32/59) et l'âge moyen global était de 71,12 ans (± 14,97). Le NIHSS initial moyen était de 15,19 (± 5,48). Le délai entre l'apparition et la thrombectomie était de 6,77 heures (± 3,22) et entre la thrombectomie et l'IRM de 29,83 heures (± 15,01).

mRS at 90 days	Major handicap	Minor Handicap	Overall	Unknown (N)	P value	Test
Blood haemorrage at MRI time						
No	8 (36.36)	19 (73.08)	27 (56.25)	0	0.02365	Chi-2
Yes	14 (63.64)	7 (26.92)	21 (43.75)			
Blood haemorrage during hospitalization						
No	5 (22.73)	19 (73.08)	24 (50)	0	0.00144	Chi-2
Yes	17 (77.27)	7 (26.92)	24 (50)			
NIHSS before thrombectomy	16.45 ± 5.73	14.12 ± 5.13	15.19 ± 5.48	0	0.19864	Wilcoxon
NIHSS at MRI time	14.86 ± 5.89	6.92 ± 5.86	10.56 ± 7.05	0	0.00012	Wilcoxon
mRS hospital discharge	5 ± 1	0.67 ± 0.58	3.38 ± 2.39	50	0.03356	Wilcoxon
NIHSS hospital discharge	10.8 ± 5.48	3.15 ± 4.01	6.48 ± 6.02	2	1.00E-05	Wilcoxon
mRS at 90 days	3.91 ± 1.11	1.15 ± 0.67	2.42 ± 1.65	10	0	Wilcoxon
NIHSS at 90 days	6.5 ± 4.51	1 ± 1.41	2.1 ± 3.14	38	0.00444	Wilcoxon
IVT						
No	12 (54.55)	11 (42.31)	23 (47.92)	0	0.57841	Chi-2
Yes	10 (45.45)	15 (57.69)	25 (52.08)			
mTICI						
2b	7 (31.82)	5 (19.23)	12 (25)			
2c	4 (18.18)	3 (11.54)	7 (14.58)	0	0.41829	Fisher's exact
3	11 (50)	18 (69.23)	29 (60.42)			
Number of Passages	1.84 ± 1.5	1.7 ± 1.36	1.76 ± 1.41	6	0.98795	Wilcoxon
Internal Carotid Stenting						
No	17 (85)	21 (91.3)	38 (88.37)	5	0.65044	Fisher's exact
Yes	3 (15)	2 (8.7)	5 (11.63)			
Anaesthesia during procedure						
No	15 (75)	20 (83.33)	35 (79.55)	4	0.70952	Fisher's exact
Yes	5 (25)	4 (16.67)	9 (20.45)			
Onset-thrombectomy delay	7.43 ± 4.08	6.19 ± 2.14	6.77 ± 3.22	1	0.38135	Wilcoxon
Thrombectomy-MRI delay	28.55 ± 12.14	30.92 ± 17.24	29.83 ± 15.01	0	0.70151	Wilcoxon
Duration of hospitalization (day)	11.73 ± 6.13	9.62 ± 4.39	10.58 ± 5.31	0	0.241	Wilcoxon
Age	72.27 ± 15.86	70.15 ± 14.41	71.12 ± 14.97	0	0.55518	Wilcoxon
≤80	15 (68.18)	18 (69.23)	33 (68.75)	0	1	Chi-2
>80	7 (31.82)	8 (30.77)	15 (31.25)			
Sex						
F	13 (59.09)	14 (53.85)	27 (56.25)	0	0.94181	Chi-2
M	9 (40.91)	12 (46.15)	21 (43.75)			
Diabetes						
No	20 (90.91)	25 (96.15)	45 (93.75)	0	0.58661	Fisher's exact

TABLE 10.4 – tableau démographique du protocole PIMISUTT

Spectroscopie par résonance Magnétique

Parallèlement à l'évolution du patient, la ^{1}H-SRM a été obtenue pour 34 patients et la ^{31}P-SRM pour 37 patients. Les temps d'acquisition des séquences étaient respectivement de 6 min 53 s pour la ^{1}H-SRM et de 8 min 18 s pour la ^{31}P-SRM. Le nombre de voxels analysés était similaire dans les groupes pour la ^{1}H-SRM (issue favorable 2,79 ± 0,58 et issue défavorable 2,61 ± 0,78 ; p = 0,55).

Analyse Univariée

Nous avons comparé les données spectroscopiques de la lésion avec celles de la zone controlatérale. On a observé une augmentation du rapport Lactate/Cr dans la lésion (Lésion : 0,89±0,42 ; Contralatéral : 0,21±0,10, p <1-10), une diminution du rapport NAA/Cr (Lésion : 1,18±0,27 ; Contralatéral : 1,52±0,27, p <1-7) et une augmentation du rapport PME/PDE (Lésion : 0,81±0,10 ; Contralatéral : 0,75±0,09, p < 0,001).

Le rapport Lactate/Cr mesuré dans la lésion était significativement plus élevé dans le groupe de mauvais devenir que dans le groupe de devenir favorables (1,03 ± 0,41 et 0,75 ±0,42 ; p = 0,01). Le tableau 2 illustre le rapport Lactate/Cr pour chaque groupe en spectroscopie de protons ainsi que les valeurs p. Il n'y a pas eu de différences significatives au sein des groupes concernant la choline, la créatine, les lipides, le NAA.

Localisation	Metabolites	Major handicap	Minor handicap	Overall	Unknown (N, %)	P value
Lésion	Lac	17.81 ± 18.12	10.11 ± 15.56	13.66 ± 17.01	10 (16.9 %)	0.06455
	Lac/cr	0.62 ± 0.61	0.35 ± 0.42	0.48 ± 0.53	10 (16.9 %)	0.05292
	Lac/cr	1.03 ± 0.41	0.75 ± 0.42	0.87 ± 0.43	17 (28.8 %)	0.01246
Coté Sain	Lac	10.14 ± 4.91	7.27 ± 3.07	8.53 ± 4.17	18 (30.5%)	0.10713

TABLE 10.5 – Distribution du lactate chez les patients de bon et mauvais devenir clinique.

Les résultats de la SRM ^{31}P n'ont pas montré de différence univariée entre les groupes.

Comme le lactate était plus élevé chez les patients ayant un mauvais résultat, nous avons cherché à savoir s'il existait une valeur seuil. Nous avons optimisé la valeur seuil en maximisant la statistique du test du χ^2 entre le rapport lactate/créatine catégorisé par un signal élevé vs un signal faible et le résultat à long terme du patient. Nous avons déterminé un seuil autour de 0,81 (χ = 5,95, p = 0,01472).

Analyse Multivariée

Le modèle de régression logistique est le plus performant pour expliquer le pronostic au 90ème jour à partir des données à la phase aiguë. Ce modèle est le premier à étudier le métabolisme de l'ischémie reperfusion sur son versant métabolique pour les patients efficacement reperfusés (avec un TICI $\leq$ 2b). La spectroscopie par résonance magnétique pourrait être utilisée pour l'orientation précoce des patients après AVC mais aussi pour orienter des prises en charges médicamenteuses ciblées sur des voies métaboliques.

10.2.4 Discussion

Seuls quelques modèles ont été publiés concernant l'imagerie précoce après une thrombectomie mécanique. Cependant, la plupart d'entre eux ont été obtenus à partir de séquences de perfusion CT [106] et / ou MR [40] mais un seul par SRM [54]. Une fois le vaisseau occlus, la diminution spectaculaire de l'apport en oxygène au tissu cérébral entraîne une inhibition de la phosphorylation oxydative et une dérégulation de la pompe Na+/K+, avec une altération du couplage neurone-astrocyte. Ces étapes métaboliques peuvent être évaluées par SRM en mesurant les modifications de [Na+], le déséquilibre du rapport PME/PDE, une baisse des concentrations totales d'ATP et de PCR, puis une diminution de la concentration de NAA, ainsi qu'une augmentation de la concentration de lactate. [54]

Nos résultats concernant les critères d'IRM pondérée en fonction de la diffusion, notamment le coefficient de diffusion apparent et l'évaluation volumétrique hyper b1000, sont similaires à ceux de la littérature . Cependant, comme cela a été publié précédemment, l'IRM pondérée en fonction de la diffusion souffre d'une incertitude quant à la reproductibilité du coefficient de diffusion apparent (ADC) [107]. La SRM au proton est actuellement disponible sur tous les scanners RM. Le temps d'acquisition total n'est que de 5 minutes. Les résultats de notre étude mettent en lumière l'importance de l'indice Lactate/Cr à 24 heures en tant que prédicteur de l'issue à 90 jours pour les patients victimes d'un AVC MCAO traités avec succès par thrombectomie mécanique. Le rapport Lactate/Cr était plus élevé dans le groupe de mauvais résultats et en utilisant un seuil de 0,81 il nous a permis de stratifier correctement les pronostics.

Lactate

L'accumulation de lactate cérébral après une agression est généralement associée à une souffrance tissulaire et à un mauvais pronostic. Ces observations ont contribué à la mauvaise réputation du lactate en tant que substrat énergétique utile tant pour le cerveau sain que pour le cerveau lésé. Ce-

pendant, les progrès réalisés sur la base d'études animales et humaines ont commencé à changer cette opinion. En effet, le lactate n'est pas seulement considéré comme un substrat énergétique important soutenant l'activité des cellules cérébrales et en particulier des neurones, mais il a également été démontré qu'il fournit une neuroprotection, y compris après un AVC [96][108][109, **?**]. Une augmentation de la production de lactate au cours d'un événement ischémique est une tentative normale du tissu pour compenser une réduction du métabolisme oxydatif. Mais lorsque l'apport en oxygène est rétabli et que la phosphorylation oxydative reprend, le lactate devient un substrat énergétique essentiel pour récupérer la fonction [109]. C'est donc probablement la raison pour laquelle une concentration élevée et persistante en lactate dans le tissu après le retour de la circulation devient un marqueur utile de mauvais pronostic, comme observé ici dans notre analyse.

NAA

Concernant l'acide N-acétyl aspartique, nous avons mesuré une baisse dans le tissu ischémique. En effet, le NAA est un prédicteur robuste de la fonction neuronale. Lorsque l'attaque ischémique se produit, le dysfonctionnement neuronal et la perte neuronale conduisent à une chute du NAA. Nos observations sont cohérentes avec les études publiées précédemment (13). Il est intéressant de noter que cette baisse de NAA a été décrite comme un phénomène partiellement réversible, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la recanalisation se produit dans la partie non nécrosée du noyau ischémique (la zone dite de pénombre [20]). Cependant, nous n'avons pas trouvé dans cette étude de lien entre le rapport PME/PDE (en tant que marqueur du remodelage membranaire) et la chute de NAA. Ces résultats sont cohérents avec l'existence d'un état ischémique non nécrotique faisant référence au concept de pénombre [20].

Choline

La choline, marqueur membranaire, n'a pas montré de corrélation chez les patients de mauvais pronostic ($p = 0,60$). Ce résultat est en accord avec les données publiées précédemment [110] . Cependant, il faut considérer qu'une augmentation du rapport Cho/Cr est généralement rapportée dans la phase chronique de l'ischémie, au-delà de la limite de réversibilité. Par conséquent, en cas de recanalisation, ce rapport pourrait être considéré comme un marqueur métabolique précoce de l'altération de la réparation sans réversibilité.

PME/PDE

En utilisant le ^{31}P-SRM, la dysrégulation de l'équilibre entre le phosphomonoester et le phosphodiester apparaît comme un biomarqueur de mauvais pronostique avec un test de rapport de vraisemblance significatif (p = 0,004). En effet, la balance PME/PDE augmente dans le tissu ischémique. La PME est principalement associée à l'anabolisme et la PDE principalement au catabolisme. Cette caractéristique pourrait suggérer différents niveaux de dommages de la population cellulaire, ce qui est cohérent avec les résultats sur le lactate.

pH Intra Cellulaire

Dans notre étude, le pH intracellulaire n'apparaît pas comme un facteur potentiel de pronostic. Lorsque les niveaux de lactate augmentent, il peut sembler raisonnable de supposer que le pH intracellulaire devrait également augmenter. Cependant, plusieurs systèmes tampons intracellulaires peuvent compenser au moins partiellement l'acidification induite par l'événement ischémique. Les concentrations totales d'ATP et de PCR n'ont pas non plus semblé avoir une valeur pronostique. Cette observation pourrait s'expliquer par les phénomènes de recanalisation et l'augmentation du métabolisme compensatoire qui pourrait tendre à normaliser ces paramètres.

Les techniques ^{1}H-^{31}P-SRM se sont avérées fournir de bons facteurs pronostiques. La ^{1}H-SRM multinucléaire précoce nous fournit un marqueur composite fiable du mRS à 90 jours. Cependant, comme l'ont montré les contraintes techniques et la qualité des modèles mathématiques, le modèle basé sur la ^{1}H -SRM est suffisamment fiable pour être utilisé en première intention. (AUC ^{1}H SRM = 0.864 / Test de vraisemblance logarithmique entre le modèle 'intercept' et le modèle 'lactate + NIHSS'; valeur p = 0.000193.).

Limites

Notre étude présente certaines limites. La première limite est la durée de l'examen (55min ± 15min). Ceci est cohérent avec une exploration morphologique et métabolique exhaustive mais doit être pris en considération lors de la sélection des patients éligibles pour cette IRM multimodale. L'examen doit être stratifié en suivant un ordre séquentiel spécifique pour aller du plus important au moins important. Une conséquence de la longueur de l'examen est le faible nombre de patients qui ont subi un examen SRM. L'impossibilité d'explorer tous les aspects métaboliques ne nous a pas permis de proposer une approche thérapeutique basée sur le métabolisme pour améliorer la récupération. La deuxième limite est que la taille des voxels est différente entre la ^{1}H et la ^{31}P-SRM, ce qui introduit un biais lors de la comparaison des données issues de chaque technique. Une segmentation tissulaire

et de l'AVC devrait être envisagée pour la suite de l'étude. La troisième limite est que le ^{31}P-SRM nécessite un matériel spécifique avec une chaîne de radiofréquence supplémentaire. Ce matériel n'est donc pas disponible sur toutes les machines.

Conclusion

Nous avons cherché à générer des modèles pronostiques plus puissants intégrant l'ensemble des données spectroscopiques à notre disposition. Pour faire cette modélisation pronostique nous avons développé des modèles de regression logistique.

Chapitre 11

Conclusion

Contenu

11.1 Résultats du travail 150

11.1.1 Artériographie 150

11.1.2 Métabolisme 150

11.2 Perspectives 151

Dans ce travail nous avons abordé deux aspects de l'ischémie reperfusion cérébrale dans le contexte de l'AVC enjeu de santé publique dans les pays occidentaux. Le but général était par l'utilisation de concepts mathématiques appropriés, de réduire l'arbitraire dans l'analyse des données paramétriques issues de l'imagerie en y introduisant des éléments formels quantifiés. Ces deux aspects correspondent à deux temps forts de cette pathologie.

11.1 Résultats du travail

11.1.1 Artériographie

Le premier concerne l'artériographie de contrôle immédiatement après le geste de thrombectomie. Nous avons développé un modèle permettant d'extraire les informations de perfusion cérébrales en temps et en espace à l'aide d'une décomposition en ondelettes. Nous avons crée un algorithme passant par deux étapes principales : recalage rigide (rotations / translations) puis décomposition en ondelettes stationnaires. Après des tests de validation clinique nous avons arbitrairement choisi une décomposition des images en 6 échelles. Initialement nous avons évalué les valeurs quantitatives du taux d'opacification global (parenchymogramme) sans focalisation sur la zone reperfusée.. Nous avons ensuite ajouté au processus une phase de sectorisation en 4 à l'aide de vecteurs propres. Là encore, sur la seule analyse spatiale du taux d'opacification les résultats n'étaient pas concluants. Nous avons alors inclut dans l'analyse une composante temporelle à travers la variation du taux d'opacification au cours du temps. Cette variation modélisée par une courbe de gauss présente des corrélations avec les patients de bon pronostic de notre cohorte et nous semble prometteuse pour réaliser une analyse automatisée en temps et espace.

11.1.2 Métabolisme

Le second aspect réside dans l'analyse et l'extraction d'un profil métabolique du parenchyme cérébrolésé biomarqueur du devenir fonctionnel du patient. Ce profil a pu être construit à partir des données d'une IRM multinoyaux réalisée à H24 de la thrombectomie. Le rôle du lactate, coopérateur cellulaire, jouant un rôle avec le NAA dans l'identification de la pénombre ischémique, ainsi que dans le pronostic a ainsi été confirmé.

11.2 Perspectives

Ce travail offre plusieurs perspectives qui vont être explorées au sein d'I3M. En effet, le développement d'outils numériques, en permettant une analyse formelle et rapide de l'arborescence vasculaire comme sur les conséquences métaboliques de l'AVC permettront à terme la mise à disposition d'un jumeau numérique propre permettant, outre le diagnostic, des éléments de simulation thérapeutique comme de pronostic.

Projet ARTERIA, Avc, Reconstruction, TopologiE, pRediction et IA

Ce projet a pour objet le développement d'aide aux diagnostics et aux suivis médicaux des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC). Les innovations scientifiques du projet reposent sur de la recherche translationnelle au sein du laboratoire I3M, connectant l'intelligence artificielle (IA), l'analyse géométrique topologique, la modélisation mathématique et l'expertise des médecins du CHU de Poitiers, radiologues et neurologues. L'ensemble de ces innovations seront déployées sous forme de logiciels dédiés. Le développement de ces nouvelles méthodes d'analyse d'images multimodales pour examiner l'arbre vasculaire cérébral offrira la possibilité de traitements plus ciblés associant neuroradiologie interventionnelle, traitement médicamenteux précoces et traitement post opératoire, à court et long terme, avec un bénéfice important pour les patients et pour les médecins. Ce projet est lauréat d'un AAP Nouvelle Aquitaine.

Modélisation dynamique du métabolisme cérébral

Grâce aux données métaboliques mesurées lors de ce travail nous allons appliquer à l'ischémie reperfusion des systèmes développés auparavant pour le gliome. Les systèmes lents-rapides issus d'équations à dérivées partielles portant sur :

- les échanges locaux en lactate (Equation Différentielle Ordinaire)
- les échanges globaux en substrats (Système Lent-Rapide, Equation Différentielle Ordinaire)
- le cycle glutamate/glutamine (Equation Dérivée partielle)
- les échanges en lactate en dimensions supérieures (Equations aux Dérivées Partielles)

, Cette approche heuristique permettra d'améliorer les connaissances physiologiques sur le lactate dans cette pathologie.

Bibliographie

[1] "Accident Vasculaire Cérébral (AVC)."

[2] H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon, and E. E. Marsh, "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment," *Stroke*, vol. 24, pp. 35–41, Jan. 1993.

[3] M. Adeva-Andany, M. López-Ojén, R. Funcasta-Calderón, E. Ameneiros-Rodríguez, C. Donapetry-García, M. Vila-Altesor, and J. Rodríguez-Seijas, "Comprehensive review on lactate metabolism in human health," *Mitochondrion*, vol. 17, pp. 76–100, July 2014.

[4] K.-A. Hossmann, "Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia," *Annals of Neurology*, vol. 36, no. 4, pp. 557–565, 1994. _eprint : https ://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.410360404.

[5] S. M. Rothman and J. W. Olney, "Glutamate and the pathophysiology of hypoxic–ischemic brain damage," *Annals of Neurology*, vol. 19, pp. 105–111, Feb. 1986.

[6] J. Walther, E. M. Kirsch, L. Hellwig, S. S. Schmerbeck, P. M. Holloway, A. M. Buchan, and P. Mergenthaler, "Reinventing the Penumbra - the Emerging Clockwork of a Multi-modal Mechanistic Paradigm," *Translational Stroke Research*, Oct. 2022.

[7] J. Lu, Q. Mei, X. Hou, A. Manaenko, L. Zhou, D. S. Liebeskind, J. H. Zhang, Y. Li, and Q. Hu, "Imaging Acute Stroke : From One-Size-Fit-All to Biomarkers," *Frontiers in Neurology*, vol. 12, p. 697779, 2021.

[8] K. Mandalaneni, A. Rayi, and D. V. Jillella, "Stroke Reperfusion Injury," in *StatPearls*, Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.

[9] "Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)."

[10] C. Laredo, A. Rodríguez, L. Oleaga, M. Hernández-Pérez, A. Renú, J. Puig, L. S. Román, A. M. Planas, X. Urra, and Chamorro, "Adjunct Thrombolysis Enhances Brain Reperfusion following Successful Thrombectomy," *Annals of Neurology*, vol. 92, pp. 860–870, Nov. 2022.

[11] S. R. Levine, S. Z. Weingast, J. Weedon, D. G. Stefanov, P. Katz, D. Hurley, S. E. Kasner, P. Khatri, J. P. Broderick, J. C. Grotta, E. Feldmann, P. D. Panagos, J. G. Romano, R. Bianchi, B. C. Meyer, P. A.

Scott, D. Kim, and C. Balucani, "To Treat or Not to Treat ? : Exploring Factors Influencing Intravenous Thrombolysis Treatment Decisions for Minor Stroke," *Stroke*, p. STROKEAHA.118.020971, Jan. 2018.

[12] M. Nour and D. S. Liebeskind, "Imaging of Cerebral Ischemia : From Acute Stroke to Chronic Disorders," *Neurologic clinics*, vol. 32, Feb. 2014.

[13] K.-O. Lövblad, S. Altrichter, V. Mendes Pereira, M. Vargas, A. Marcos Gonzalez, S. Haller, and R. Sztajzel, "Imaging of acute stroke : CT and/or MRI," *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*, vol. 42, pp. 55–64, Feb. 2015.

[14] A. Mizuma, J. S. You, and M. A. Yenari, "Targeting Reperfusion Injury in the Age of Mechanical Thrombectomy," *Stroke*, vol. 49, pp. 1796–1802, July 2018.

[15] M. Enyedi, C. Scheau, R. O. Baz, and A. C. Didilescu, "Circle of Willis : anatomical variations of configuration. A magnetic resonance angiography study," *Folia Morphologica*, Dec. 2021.

[16] V. Kızılgöz, M. Kantarcı, and Kahraman, "Evaluation of Circle of Willis variants using magnetic resonance angiography," *Scientific Reports*, vol. 12, p. 17611, Oct. 2022.

[17] H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon, and E. E. Marsh, "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment," *Stroke*, vol. 24, pp. 35–41, Jan. 1993.

[18] J. Chung, S. H. Park, N. Kim, W. Kim, J. H. Park, Y. Ko, M. H. Yang, M. S. Jang, M. Han, C. Jung, J. H. Kim, C. W. Oh, and H. Bae, "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging," *Journal of the American Heart Association : Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, vol. 3, p. e001119, Aug. 2014.

[19] J. Astrup, B. K. Siesjö, and L. Symon, "Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra," *Stroke*, vol. 12, pp. 723–725, Dec. 1981.

[20] J.-C. Baron, "The core/penumbra model : implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021," *European Journal of Neurology*, vol. 28, pp. 2794–2803, Aug. 2021.

[21] E. Baranovicova, P. Hnilicova, D. Kalenska, P. Kaplan, M. Kovalska, Z. Tatarkova, A. Tomascova, and J. Lehotsky, "Metabolic Changes Induced by Cerebral Ischemia, the Effect of Ischemic Preconditioning, and Hyperhomocysteinemia," *Biomolecules*, vol. 12, p. 554, Apr. 2022.

[22] T. H. Shin, D. Y. Lee, S. Basith, B. Manavalan, M. J. Paik, I. Rybinnik, M. M. Mouradian, J. H. Ahn, and G. Lee, "Metabolome Changes in Cerebral Ischemia," *Cells*, vol. 9, p. 1630, July 2020.

[23] M. Gauberti, S. M. De Lizarrondo, and D. Vivien, "The "inflammatory penumbra" in ischemic stroke : From clinical data to experimental evidence," *European Stroke Journal*, vol. 1, pp. 20–27, Mar. 2016.

[24] T. Yoshie, T. Ueda, T. Takada, S. Nogoshi, F. Miyashita, S. Takaishi, T. Fukano, D. Tokuura, and Y. Hasegawa, "Effects of Pretreatment Cerebral Blood Volume and Time to Recanalization on Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, Mar. 2018.

[25] "Sugar for the brain : the role of glucose in physiological and pathological brain function : Trends in Neurosciences."

[26] P. J. Magistretti and I. Allaman, "Lactate in the brain : from metabolic end-product to signalling molecule," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 19, pp. 235–249, Apr. 2018. Number : 4 Publisher : Nature Publishing Group.

[27] M. Chesler, "Regulation and Modulation of pH in the Brain," *Physiological Reviews*, vol. 83, pp. 1183–1221, Oct. 2003. Publisher : American Physiological Society.

[28] S. Ritter, "Monitoring and Maintenance of Brain Glucose Supply : Importance of Hindbrain Catecholamine Neurons in This Multifaceted Task," in *Appetite and Food Intake : Central Control* (R. B. S. Harris, ed.), Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2nd ed., 2017.

[29] M. Nimgampalle, H. Chakravarthy, and V. Devanathan, "Chapter 8 - Glucose metabolism in the brain : An update," in *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry* (B. Viswanath, ed.), pp. 77–88, Academic Press, Jan. 2021.

[30] Y. Nishizawa, "Glutamate release and neuronal damage in ischemia," *Life Sciences*, vol. 69, pp. 369–381, June 2001.

[31] K. Shi, D.-C. Tian, Z.-G. Li, A. F. Ducruet, M. T. Lawton, and F.-D. Shi, "Global brain inflammation in stroke," *The Lancet Neurology*, vol. 18, pp. 1058–1066, Nov. 2019. Publisher : Elsevier.

[32] B. Schaller and R. Graf, "Cerebral Ischemia and Reperfusion : The Pathophysiologic Concept as a Basis for Clinical Therapy," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 24, pp. 351–371, Apr. 2004. Publisher : SAGE Publications Ltd STM.

[33] S. Runchey and S. McGee, "Does This Patient Have a Hemorrhagic Stroke? : Clinical Findings Distinguishing Hemorrhagic Stroke From Ischemic Stroke," *JAMA*, vol. 303, pp. 2280–2286, June 2010.

[34] B. H. Buck, N. Akhtar, A. Alrohimi, K. Khan, and A. Shuaib, "Stroke mimics : incidence, aetiology, clinical features and treatment," *Annals of Medicine*, vol. 53, no. 1, pp. 420–436.

[35] S. S. Wilkins, P. Bourke, A. Salam, N. Akhtar, A. DSouza, S. Kamran, Z. Bhutta, and A. Shuaib, "Functional Stroke Mimics : Incidence and Characteristics at a Primary Stroke Center in the Middle East," *Psychosomatic Medicine*, vol. 80, pp. 416–421, June 2018.

[36] B. Keselman, C. Cooray, G. Vanhooren, P. Bassi, D. Consoli, P. Nichelli, A. Peeters, D. Sanak, A. Zini, N. Wahlgren, N. Ahmed, and M. V. Mazya, "Intravenous thrombolysis in stroke mi-

mics : results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register," *European Journal of Neurology*, vol. 26, pp. 1091–1097, Aug. 2019.

[37] U. Farooque, A. K. Lohano, A. Kumar, S. Karimi, F. Yasmin, V. C. Bollampally, and M. R. Ranpariya, "Validity of National Institutes of Health Stroke Scale for Severity of Stroke to Predict Mortality Among Patients Presenting With Symptoms of Stroke," *Cureus*, vol. 12, p. e10255, Sept. 2020.

[38] R. de Haan, M. Limburg, P. Bossuyt, J. van der Meulen, and N. Aaronson, "The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke," *Stroke*, vol. 26, pp. 2027–2030, Nov. 1995.

[39] J. L. Banks and C. A. Marotta, "Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale : implications for stroke clinical trials : a literature review and synthesis," *Stroke*, vol. 38, pp. 1091–1096, Mar. 2007.

[40] Y. Li, N. van Landeghem, A. Demircioglu, M. Köhrmann, E. Kellner, L. Milles, B. Stolte, A. Totzeck, P. Dammann, K. Wrede, J. M. Theysohn, H. Styczen, M. Forsting, I. Wanke, B. Frank, and C. Deuschl, "Predictors of Early Neurological Improvement in Patients with Anterior Large Vessel Occlusion and Successful Reperfusion Following Endovascular Thrombectomy-Does CT Perfusion Imaging Matter?," *Clinical Neuroradiology*, vol. 32, pp. 839–847, Sept. 2022.

[41] B. C. Meyer and P. D. Lyden, "The Modified National Institutes of Health Stroke Scale (mNIHSS) : Its Time Has Come," *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, vol. 4, pp. 267–273, Aug. 2009.

[42] J. M. Biesbroek, J. M. Niesten, J. W. Dankbaar, G. J. Biessels, B. K. Velthuis, J. B. Reitsma, and I. C. van der Schaaf, "Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis," *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, vol. 35, no. 6, pp. 493–501, 2013.

[43] L. Lassalle, G. Turc, M. Tisserand, S. Charron, P. Roca, S. Lion, L. Legrand, M. Edjlali, O. Naggara, J.-F. Meder, J.-L. Mas, J.-C. Baron, and C. Oppenheim, "ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion-Diffusion Mismatch," *Stroke*, vol. 47, pp. 2553–2558, Oct. 2016.

[44] K. R. van Kranendonk, M. Kappelhof, A. A. E. Bruggeman, L. A. Rinkel, K. M. Treurniet, N. LeCouffe, B. J. Emmer, J. M. Coutinho, L. Wolff, W. H. van Zwam, R. J. van Oostenbrugge, A. van der Lugt, D. W. J. Dippel, Y. B. W. E. M. Roos, H. A. Marquering, C. B. L. M. Majoie, and MR CLEAN-NO IV Investigators, "Hemorrhage rates in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous alteplase and thrombectomy versus thrombectomy alone," *Journal of Neurointerventional Surgery*, pp. jnis–2022–019569, Nov. 2022.

[45] P. Vilela and H. A. Rowley, "Brain ischemia : CT and MRI techniques in acute ischemic stroke," *European Journal of Radiology*, vol. 96, pp. 162–172, Nov. 2017.

[46] S. Shah, M. Luby, K. Poole, T. Morella, E. Keller, R. T. Benson, J. K. Lynch, Z. Nadareishvili, and A. W. Hsia, "Screening with MRI for Accurate and Rapid Stroke Treatment : SMART," *Neurology*, vol. 84, pp. 2438–2444, June 2015.

[47] M. Tisserand, O. Naggara, L. Legrand, C. Mellerio, M. Edjlali, S. Lion, C. Rodriguez-Régent, R. Souillard-Scemama, C.-F. Jbanca, D. Trystram, J.-F. Méder, and C. Oppenheim, "Patient "candidate" for thrombolysis : MRI is essential," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 95, pp. 1135–1144, Dec. 2014.

[48] O. Finlayson, V. John, R. Yeung, D. Dowlatshahi, P. Howard, L. Zhang, R. Swartz, and R. I. Aviv, "Interobserver agreement of ASPECT score distribution for noncontrast CT, CT angiography, and CT perfusion in acute stroke," *Stroke*, vol. 44, pp. 234–236, Jan. 2013.

[49] H.-J. Sui, C.-G. Yan, Z.-G. Zhao, and Q.-K. Bai, "Prognostic Value of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in Patients with Hyperacute Cerebral Infarction Receiving rt-PA Intravenous Thrombolytic Therapy," *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, vol. 22, pp. 4438–4445, Nov. 2016.

[50] M. Tisserand, C. Malherbe, G. Turc, L. Legrand, M. Edjlali, M.-A. Labeyrie, P. Seners, J.-L. Mas, J.-F. Méder, J.-C. Baron, and C. Oppenheim, "Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis ?," *Stroke*, vol. 45, pp. 1167–1169, Apr. 2014.

[51] Y.-L. Zhang, J.-F. Zhang, X.-X. Wang, Y. Wang, C. S. Anderson, and Y.-C. Wu, "Wake-up stroke : imaging-based diagnosis and recanalization therapy," *Journal of Neurology*, vol. 268, pp. 4002–4012, Nov. 2021.

[52] R. G. Nogueira, A. P. Jadhav, D. C. Haussen, A. Bonafe, R. F. Budzik, P. Bhuva, D. R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R. A. Hanel, C. A. Sila, A. E. Hassan, M. Millan, E. I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J. D. English, Q. A. Shah, F. L. Silver, V. M. Pereira, B. P. Mehta, B. W. Baxter, M. G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F. R. Hellinger, L. Feng, J. F. Kirmani, D. K. Lopes, B. T. Jankowitz, M. R. Frankel, V. Costalat, N. A. Vora, A. J. Yoo, A. M. Malik, A. J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W. G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R. J. Lewis, W. S. Smith, D. S. Liebeskind, J. L. Saver, T. G. Jovin, and DAWN Trial Investigators, "Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct," *The New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 1, pp. 11–21, 2018.

[53] F. Bing, I. Berger, A. Fabry, A.-L. Moroni, C. Casile, N. Morel, S. M'Biene, J. Guellerin, C. Pignal-Jacquard, W. Vadot, G. Rodier, T. Delory, and J. Jund, "Intra- and inter-rater consistency of dual assessment by radiologist and neurologist for evaluating DWI-ASPECTS in ischemic stroke," *Revue Neurologique*, vol. 178, pp. 219–225, Mar. 2022.

[54] S. M. Maniega, V. Cvoro, F. M. Chappell, P. A. Armitage, I. Marshall, M. E. Bastin, and J. M. Wardlaw, "Changes in NAA and lactate following ischemic stroke : A serial MR spectroscopic ima-

ging study," *Neurology*, vol. 71, pp. 1993–1999, Dec. 2008. Publisher : Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology Section : Articles.

[55] F. Federico, I. L. Simone, V. Lucivero, P. Giannini, G. Laddomada, D. M. Mezzapesa, and C. Tortorella, "Prognostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Ischemic Stroke," *Archives of Neurology*, vol. 55, pp. 489–494, Apr. 1998.

[56] K. R. Thulborn, T. S. Gindin, D. Davis, and P. Erb, "Comprehensive MR imaging protocol for stroke management : tissue sodium concentration as a measure of tissue viability in nonhuman primate studies and in clinical studies," *Radiology*, vol. 213, pp. 156–166, Oct. 1999.

[57] "Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke," *New England Journal of Medicine*, vol. 333, pp. 1581–1588, Dec. 1995. Publisher : Massachusetts Medical Society _eprint : https ://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401.

[58] W. Hacke, G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, J. P. Broderick, T. Brott, M. Frankel, J. C. Grotta, E. C. Haley, T. Kwiatkowski, S. R. Levine, C. Lewandowski, M. Lu, P. Lyden, J. R. Marler, S. Patel, B. C. Tilley, G. Albers, E. Bluhmki, M. Wilhelm, S. Hamilton, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, and NINDS rt-PA Study Group Investigators, "Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials," *Lancet (London, England)*, vol. 363, pp. 768–774, Mar. 2004.

[59] G. Ford and N. Freemantle, "ECASS-II : intravenous alteplase in acute ischaemic stroke," *The Lancet*, vol. 353, p. 65, Jan. 1999. Publisher : Elsevier.

[60] Z. Ren, X. Huo, J. Kumar, A. P. Jadhav, V. Costalat, J. Fiehler, M. Bendszus, S. Yoshimura, G. Ma, X. Tong, X. Zhang, O. O. Zaidat, T. G. Jovin, D. S. Liebeskind, V. M. Pereira, and Z. Miao, "Review of Current Large Core Volume Stroke Thrombectomy Clinical Trials : Controversies and Progress," *Stroke : Vascular and Interventional Neurology*, vol. 2, p. e000330, Sept. 2022. Publisher : American Heart Association.

[61] G. W. Albers, M. P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J. P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R. A. McTaggart, M. T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S. E. Kasner, S. A. Ansari, S. D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J. J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, R. Bammer, P. W. Lavori, J. P. Broderick, M. G. Lansberg, and DEFUSE 3 Investigators, "Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging," *The New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 8, pp. 708–718, 2018.

[62] M. Hernández-Pérez, J. Puig, G. Blasco, N. P. d. l. Ossa, L. Dorado, A. Dávalos, and J. Munuera, "Dynamic Magnetic Resonance Angiography Provides Collateral Circulation and Hemodynamic Information in Acute Ischemic Stroke," *Stroke*, vol. 47, pp. 531–534, Feb. 2016.

[63] D. A. Tonetti, S. M. Desai, S. Casillo, J. Stone, M. Brown, B. Jankowitz, T. G. Jovin, B. A. Gross, and A. Jadhav, "Successful reperfusion, rather than number of passes, predicts clinical outcome af-

ter mechanical thrombectomy," *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 12, pp. 548–551, June 2020. Publisher : British Medical Journal Publishing Group Section : Ischemic Stroke.

[64] M. Gaha, C. Roy, L. Estrade, G. Gevry, A. Weill, D. Roy, M. Chagnon, and J. Raymond, "Inter- and Intraobserver Agreement in Scoring Angiographic Results of Intra-Arterial Stroke Therapy," *AJNR : American Journal of Neuroradiology*, vol. 35, pp. 1163–1169, June 2014.

[65] J. Fugate, A. Klunder, and D. Kallmes, "What Is Meant by "TICI" ?," *AJNR : American Journal of Neuroradiology*, vol. 34, pp. 1792–1797, Sept. 2013.

[66] M. M. Shiraz Bhurwani, K. V. Snyder, M. Waqas, M. Mokin, R. A. Rava, A. R. Podgorsak, F. Chin, J. M. Davies, E. I. Levy, A. H. Siddiqui, and C. N. Ionita, "Use of quantitative angiographic methods with a data-driven model to evaluate reperfusion status (mTICI) during thrombectomy," *Neuroradiology*, vol. 63, pp. 1429–1439, Sept. 2021.

[67] F. C. Ng, N. Yassi, G. Sharma, S. B. Brown, M. Goyal, C. B. L. M. Majoie, T. G. Jovin, M. D. Hill, K. W. Muir, J. L. Saver, F. Guillemin, A. M. Demchuk, B. K. Menon, L. San Roman, D. S. Liebeskind, P. White, D. W. J. Dippel, A. Davalos, S. Bracard, P. J. Mitchell, M. J. Wald, S. M. Davis, K. N. Sheth, W. T. Kimberly, B. C. V. Campbell, and HERMES Collaborators, "Cerebral Edema in Patients With Large Hemispheric Infarct Undergoing Reperfusion Treatment : A HERMES Meta-Analysis," *Stroke*, vol. 52, pp. 3450–3458, Nov. 2021.

[68] R. V. McDonough, J. M. Ospel, C. B. L. M. Majoie, J. L. Saver, P. White, D. W. J. Dippel, S. B. Brown, A. M. Demchuk, T. G. Jovin, P. J. Mitchell, S. Bracard, B. C. V. Campbell, K. W. Muir, M. D. Hill, F. Guillemin, M. Goyal, and HERMES collaborators, "Clinical outcome of patients with mild pre-stroke morbidity following endovascular treatment : a HERMES substudy," *Journal of Neurointerventional Surgery*, pp. neurintsurg–2021–018428, Feb. 2022.

[69] M. Castillo, "Digital Subtraction Angiography (DSA) : Basic Principles," in *Vascular Imaging of the Central Nervous System*, pp. 207–220, John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Section : 14 _eprint : https ://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781118434550.ch14.

[70] K. Okamoto, J. Ito, K. Sakai, and S. Yoshimura, "The Principle of Digital Subtraction Angiography and Radiological Protection," *Interventional Neuroradiology*, vol. 6, pp. 25–31, Nov. 2000.

[71] C. Boncelet, "Chapter 7 - Image Noise Models," in *The Essential Guide to Image Processing* (A. Bovik, ed.), pp. 143–167, Boston : Academic Press, Jan. 2009.

[72] K. Hiroshima, R. Funakami, K. Hiratsuka, J. Nishino, T. Odaka, H. Ogura, T. Fukushima, Y. Nishimoto, M. Tanaka, H. Ito, and K. Yamamoto, "Digital Subtraction Angiogram Registration Method with Local Distortion Vectors to Decrease Motion Artifact," *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 34, pp. 182–194, June 2001.

[73] D. L. Hill, P. G. Batchelor, M. Holden, and D. J. Hawkes, "Medical image registration," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 46, pp. R1–45, Mar. 2001.

[74] B. Reddy and B. Chatterji, "An FFT-based technique for translation, rotation, and scale-invariant image registration," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 5, pp. 1266–1271, Aug. 1996. Conference Name : IEEE Transactions on Image Processing.

[75] A. C. Bovik, "Chapter 3 - Basic Gray Level Image Processing," in *The Essential Guide to Image Processing* (A. Bovik, ed.), pp. 43–68, Boston : Academic Press, Jan. 2009.

[76] A. P. Keszei, B. Berkels, and T. M. Deserno, "Survey of Non-Rigid Registration Tools in Medicine," *Journal of Digital Imaging*, vol. 30, pp. 102–116, Feb. 2017.

[77] H. Mahmoudi, H. Ramadan, J. Riffi, and H. Tairi, "Iconic registration based on the local dissimilarity card," in *2022 International Conference on Intelligent Systems and Computer Vision (ISCV)*, pp. 1–4, May 2022. ISSN : 2768-0754.

[78] R. Kimura, A. Teramoto, T. Ohno, K. Saito, and H. Fujita, "Virtual digital subtraction angiography using multizone patch-based U-Net," *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, vol. 43, pp. 1305–1315, Dec. 2020.

[79] S. Mathews and O. De Jesus, "Thrombectomy," in *StatPearls*, Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.

[80] N. E. LeCouffe, M. Kappelhof, K. M. Treurniet, H. F. Lingsma, G. Zhang, I. R. van den Wijngaard, A. C. van Es, B. J. Emmer, C. B. Majoie, Y. B. Roos, J. M. Coutinho, and n. null, "2B, 2C, or 3," *Stroke*, vol. 51, pp. 1790–1796, June 2020. Publisher : American Heart Association.

[81] M. M. S. Bhurwani, K. V. Snyder, M. Waqas, M. Mokin, R. A. Rava, A. R. Podgorsak, K. N. Sommer, J. M. Davies, E. I. Levy, A. H. Siddiqui, and C. N. Ionita, "Use of biplane quantitative angiographic imaging with ensemble neural networks to assess reperfusion status during mechanical thrombectomy," *Proceedings of SPIE–the International Society for Optical Engineering*, vol. 11597, p. 115971F, Feb. 2021.

[82] M. Nielsen, M. Waldmann, A. M. Frölich, F. Flottmann, E. Hristova, M. Bendszus, F. Seker, J. Fiehler, T. Sentker, and R. Werner, "Deep Learning-Based Automated Thrombolysis in Cerebral Infarction Scoring : A Timely Proof-of-Principle Study," *Stroke*, vol. 52, pp. 3497–3504, Nov. 2021.

[83] C. N. Ionita, V. L. Garcia, D. R. Bednarek, K. V. Snyder, A. H. Siddiqui, E. I. Levy, and S. Rudin, "Effect of injection technique on temporal parametric imaging derived from digital subtraction angiography in patient specific phantoms," *Proceedings of SPIE–the International Society for Optical Engineering*, vol. 9038, p. 90380L, Mar. 2014.

[84] A. Eilaghi, J. Brooks, C. d'Esterre, L. Zhang, R. H. Swartz, T.-Y. Lee, and R. I. Aviv, "Reperfusion Is a Stronger Predictor of Good Clinical Outcome than Recanalization in Ischemic Stroke," *Radiology*, vol. 269, pp. 240–248, Oct. 2013. Publisher : Radiological Society of North America.

[85] J.-L. Starck, F. Murtagh, and M. Bertero, "Starlet Transform in Astronomical Data Processing," in *Handbook of Mathematical Methods in Imaging* (O. Scherzer, ed.), pp. 2053–2098, New York, NY : Springer, 2015.

[86] P. Bankhead, C. N. Scholfield, J. G. McGeown, and T. M. Curtis, "Fast Retinal Vessel Detection and Measurement Using Wavelets and Edge Location Refinement," *PLOS ONE*, vol. 7, p. e32435, Mar. 2012. Publisher : Public Library of Science.

[87] S. Mallat, "A theory for multiresolution signal decomposition : the wavelet representation," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 11, pp. 674–693, July 1989. Conference Name : IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.

[88] J.-L. Starck, J. Fadili, and F. Murtagh, "The undecimated wavelet decomposition and its reconstruction," *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*, vol. 16, pp. 297–309, Feb. 2007.

[89] J.-L. Starck, M. Elad, and D. L. Donoho, "Image decomposition via the combination of sparse representations and a variational approach," *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*, vol. 14, pp. 1570–1582, Oct. 2005.

[90] J. L. Starck, F. Murtagh, and J. M. Fadili, *Sparse Image and Signal Processing : Wavelets and Related Geometric Multiscale Analysis*. Cambridge University Press, Oct. 2015.

[91] H. Schmidt-Böcking, L. Schmidt, H. J. Lüdde, W. Trageser, A. Templeton, and T. Sauer, "The Stern-Gerlach experiment revisited," *The European Physical Journal H*, vol. 41, pp. 327–364, Nov. 2016.

[92] K. J. Layton, B. Tahayori, I. M. Y. Mareels, P. M. Farrell, and L. A. Johnston, "Rabi resonance in spin systems : theory and experiment," *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, vol. 242, pp. 136–142, May 2014.

[93] G. D. Gaspari, "Bloch Equation for Conduction-Electron Spin Resonance," *Physical Review*, vol. 151, pp. 215–219, Nov. 1966. Publisher : American Physical Society.

[94] H. Friedburg and S. Bockenheimer, "[Clinical NMR tomography with sequential T2 images (Carr-Purcell spin-echo sequences)]," *Der Radiologe*, vol. 23, pp. 353–356, Aug. 1983.

[95] "Paul Lauterbur and the Invention of MRI | MIT Press eBooks | IEEE Xplore."

[96] X. Castillo, K. Rosafio, M. T. Wyss, K. Drandarov, A. Buck, L. Pellerin, B. Weber, and L. Hirt, "A probable dual mode of action for both L- and D-lactate neuroprotection in cerebral ischemia," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 35, pp. 1561–1569, Oct. 2015.

[97] L. Pellerin, P. Connes, C. Bisbal, and K. Lambert, "Editorial : Lactate as a Major Signaling Molecule for Homeostasis," *Frontiers in Physiology*, vol. 13, p. 910567, 2022.

[98] P. Orlowski, M. Chappell, C. S. Park, V. Grau, and S. Payne, "Modelling of pH dynamics in brain cells after stroke," *Interface Focus*, vol. 1, pp. 408–416, June 2011.

[99] M. Cloutier, F. B. Bolger, J. P. Lowry, and P. Wellstead, "An integrative dynamic model of brain energy metabolism using in vivo neurochemical measurements," *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 27, pp. 391–414, Dec. 2009.

[100] G. G, D.-F. B, L. Fx, R. I, M. M, Y.-C. L, L. S, B. F, and R. C, "Longitudinal Monitoring of Microstructural Alterations in Cerebral Ischemia with in Vivo Diffusion-weighted MR Spectroscopy," *Radiology*, Nov. 2022. Publisher : Radiology.

[101] n. Vanhamme, n. van den Boogaart A, and n. Van Huffel S, "Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge," *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, vol. 129, pp. 35–43, Nov. 1997.

[102] "jMRUI | Software for the clinical and biomedical MRS."

[103] H. Cheng, D. J. Garrick, and R. L. Fernando, "Efficient strategies for leave-one-out cross validation for genomic best linear unbiased prediction," *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 8, p. 38, 2017.

[104] J. J. Dziak, D. L. Coffman, S. T. Lanza, R. Li, and L. S. Jermiin, "Sensitivity and specificity of information criteria," *Briefings in Bioinformatics*, vol. 21, pp. 553–565, Mar. 2020.

[105] J. Z. Musoro, A. H. Zwinderman, M. A. Puhan, G. ter Riet, and R. B. Geskus, "Validation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data," *BMC medical research methodology*, vol. 14, p. 116, Oct. 2014.

[106] H. Ohba, N. Ohbayashi, H. Fukuda, K. Yahara, S. Nabika, Y. Suto, N. Tokuda, K. Yoshida, M. Nakaoka, and S. Sakamoto, "Predictors of Reperfusion and 90-day Functional Outcome After Mechanical Thrombectomy for Large Vessel Occlusion Strokes," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, vol. 30, p. 105687, May 2021.

[107] P. Pullens, P. Bladt, J. Sijbers, A. I. R. Maas, and P. M. Parizel, "Technical Note : A safe, cheap, and easy-to-use isotropic diffusion MRI phantom for clinical and multicenter studies," *Medical Physics*, vol. 44, pp. 1063–1070, Mar. 2017.

[108] H. Roumes, U. Dumont, S. Sanchez, L. Mazuel, J. Blanc, G. Raffard, J.-F. Chateil, L. Pellerin, and A.-K. Bouzier-Sore, "Neuroprotective role of lactate in rat neonatal hypoxia-ischemia," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 41, pp. 342–358, Feb. 2021.

[109] A. Schurr, "Glycolysis Paradigm Shift Dictates a Reevaluation of Glucose and Oxygen Metabolic Rates of Activated Neural Tissue," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, p. 700, 2018.

[110] B. Karaszewski, R. G. R. Thomas, F. M. Chappell, P. A. Armitage, T. K. Carpenter, G. K. S. Lymer, M. S. Dennis, I. Marshall, and J. M. Wardlaw, "Brain choline concentration. Early quantitative marker of ischemia and infarct expansion?," *Neurology*, vol. 75, pp. 850–856, Sept. 2010.

Résumé

Les pathologies neurovasculaires, au premier rang desquelles les accidents vasculaires cérébraux, sont un enjeu de santé publique pour lequel il est important d'offrir une prise en charge la plus efficace, standardisée, homogène mais aussi personnalisée.

Les accidents vasculaires cérébraux sont causés dans 80 % des cas par une ischémie cérébrale (IC), secondaire à l'interruption du flux sanguin cérébral. Lorsqu'un caillot bouche une artère cérébrale, cela conduit à une diminution de la perfusion cérébrale, passant en dessous du seuil d'autorégulation physiologique du débit sanguin cérébral. Cette chute de la perfusion en dessous de seuil entraîne ainsi une diminution de l'apport sanguin en oxygène et métabolites nécessaires à la survie des neurones et du tissu de soutien. Ceci s'appelle l'hypoxémie cérébrale. Ce phénomène conduit rapidement au " silence neuronal ", appelé aussi " zone de pénombre ", puis à la nécrose irréversible, c'est-à-dire à l'infarctus cérébral, par mort neuronale via des mécanismes de dépolarisation, de stress oxydatif et d'excitotoxicité. Chacune des étapes de la prise en charge des patients est guidée par l'imagerie : de l'imagerie diagnostique initiale guidant le traitement et l'orientation du patient à l'imagerie interventionnelle thérapeutique permettant de lever les occlusions en passant par l'imagerie post thérapeutique immédiate permettant de guider la suite de la prise en charge en permettant de diagnostiquer les complications.

Dans un premier temps nous avons réalisé un algorithme d'analyse des artériographies issus d'une décomposition d'ondelettes afin d'évaluer de manière automatisée et quantitative la reperfusion après thrombectomie. Dans un second temps nous avons étudié les conséquences métaboliques de l'ischémie reperfusion en spectroscopie proton et phosphore à l'aide d'un modèle issu d'une régression logistique basée sur des variables catégorielles.

Mots clefs : AVC, Thrombectomie mécanique, Métabolisme, Score pronostique

Abstract

Neurovascular pathologies, in the forefront of which are strokes, are a public health issue for which it is important to offer the most effective, standardized, homogeneous and personalized treatment.

Strokes are caused in 80 % of cases by cerebral ischemia (CI), secondary to the interruption of cerebral blood flow. When a clot clogs a cerebral artery, it leads to a decrease in cerebral perfusion, falling below the physiological threshold of cerebral blood flow. This drop in perfusion below the threshold leads to a decrease in the blood supply of oxygen and metabolites necessary for the survival of neurons and supporting tissue. This is called cerebral hypoxemia. This phenomenon rapidly

leads to "neuronal silence", also called "penumbra zone", and then to irreversible necrosis, i.e. cerebral infarction, through neuronal death via depolarization, oxidative stress and excitotoxicity mechanisms. Each step of the patient management is guided by imaging : from the initial diagnostic imaging guiding the treatment and the orientation of the patient to the therapeutic interventional imaging allowing the removal of the occlusions and the immediate post-therapeutic imaging guiding the further management by allowing the diagnosis of the complications.

In a first step, we have developed an algorithm for the analysis of arteriograms from a wavelet decomposition in order to evaluate in an automated and quantitative way the reperfusion after thrombectomy. Secondly, we studied the metabolic consequences of ischemia-reperfusion in proton and phosphorus spectroscopy using a logistic regression model based on categorical variables

Keywords : Stroke, Mechanical Thrombectomy, Metabolism, Prognostic score