

Imagerie du parenchyme cérébral à la phase aiguë de l'infarctus cérébral



Sommaire (2^{de} partie)

121 **Nouvelles méthodes
IRM à la phase aiguë
des infarctus cérébraux**
H. Chabriat

126 **Stratégie
d'évaluation IRM des AIC
à la phase aiguë**
V.N. Thijs

■ **Nouvelles méthodes IRM à la phase aiguë des infarctus cérébraux**

*H. Chabriat**

Les développements de l'imagerie par résonance magnétique sont innombrables et les applications futures en pathologie vasculaire cérébrale aiguë sont difficiles à prédire. Nous avons voulu à travers cet article évoquer quelques-unes des méthodes en cours d'expérimentation dans certains centres qui nous sont apparues intéressantes et qui pourraient être promises à un développement dans le cadre de la prise en charge des accidents ischémiques cérébraux à la phase aiguë. L'objet principal de ces différentes méthodes est de préciser dès les premières heures la zone tissulaire encore viable et l'état local de la perfusion cérébrale. Le choix qui est ici présenté n'est bien sûr pas exhaustif.

* Service de neurologie, CHU Lariboisière, Paris.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES FLUX AVEC L'IMAGERIE DE PERFUSION PAR BOLUS DE GADOLINIUM : L'IMAGERIE DE LA REDISTRIBUTION DES FLUX AU NIVEAU CAPILLAIRE

La perfusion tissulaire a pour objectif d'apporter l'oxygène et les éléments nutritifs indispensables à la vie des cellules. Au niveau cérébral, les échanges entre le milieu vasculaire et les cellules se font principalement au niveau du réseau capillaire : les éléments sanguins traversent la barrière hémato-encéphalique au niveau des capillaires de façon passive ou active en fonction de leurs caractéristiques physiques ou chimiques. Les produits et "déchets" du métabolisme cellulaire s'éliminent ensuite au niveau veineux. Différents paramètres peuvent être mesurés au niveau de ces échanges : **pression sanguine, vitesse circulatoire, densité ou géométrie capillaire, perméabilité vasculaire, diffusion de l'oxygène et des éléments nutritifs**. La mesure du DSC en ml/min/100 g de tissu est la plus fréquemment effectuée.

La technique utilisée couramment en IRM est fondée sur les modifications de signal observées après l'injection d'un bolus de gadolinium, un traceur non diffusible (qui reste donc dans les vaisseaux), paramagnétique. À l'arrivée du bolus au niveau des capillaires cérébraux, se produit une différence de susceptibilité magnétique entre le compartiment sanguin et le reste du tissu cérébral à l'origine de nouveaux gradients au sein du champ magnétique (1). Ces gradients s'étendent au-delà des limites anatomiques des capillaires et provo-

quent un déphasage des protons à l'origine d'une atténuation du signal qui peut être détectée à l'aide d'images répétées d'une ou deux secondes. La réduction du signal au sein des images pondérées en T2 dépend de la concentration locale de l'agent paramagnétique. À partir d'images obtenues toutes les secondes, il est possible d'obtenir au niveau d'une artère, comme l'artère cérébrale moyenne, une fonction d'entrée artérielle et de connaître la fonction résiduelle, c'est-à-dire la courbe qui représente la quantité de gadolinium toujours présente à un instant "t" dans le volume étudié. Nous ne savons pas cependant comment le gadolinium est transporté au niveau des différents capillaires dans chaque voxel composant le volume étudié. Différentes méthodes de déconvolution (procédé mathématique de calcul) sont proposées pour accéder à cette information qui est indispensable au calcul du temps de transit au niveau de chaque voxel, étape essentielle pour calculer ensuite le débit sanguin cérébral (voir première partie de ce dossier).

En réalité, les méthodes de déconvolution permettent aussi d'accéder à une courbe pour chaque voxel représentant **la distribution des temps de transit au niveau tissulaire (figure 2)**

(2). Ostergaard et al. ont proposé d'étudier ces courbes reflétant le transport du gadolinium au sein des capillaires et permettant d'avoir une idée de la distribution des flux rapides et lents au niveau de chaque voxel (la distribution des temps de passage traduit en réalité la répartition des différents types d'écoulement au sein du voxel) (3). Expérimentalement, lors d'une réduction de la pression de perfusion, on observe une plus grande homogénéité des flux au niveau tissulaire avec une réduction des flux capillaires rapides au profit des flux lents qui permettent d'augmenter l'extraction d'oxygène (4). Au sein du tissu cérébral ischémique, la réduction de l'hétérogénéité des flux a été associée à une augmentation de l'extraction d'oxygène. D'après les travaux récents d'Ostergaard et al., l'homogénéisation des flux sanguins à la phase aiguë des AIC, mesurée avec l'IRM de perfusion combinée à la diffusion, permet de mieux prédire la zone finale de l'infarctus cérébral. Il s'agit donc d'un **nouveau paramètre extrait des images de perfusion** qui pourrait permettre de mieux apprécier la viabilité tissulaire imparfaitement estimée avec les données habituelles de l'imagerie de perfusion combinée à la diffusion.

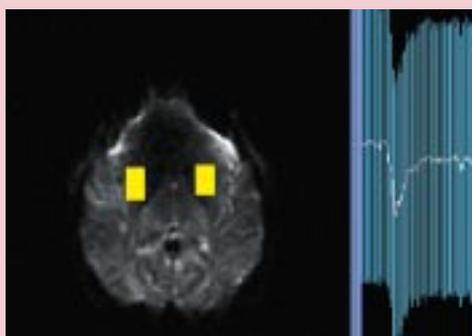


Figure 1. Une réduction de l'intensité du signal est observée lors du passage du gadolinium au sein du tissu cérébral. La courbe obtenue dépend du mode d'injection du traceur qui arrive par une artère nourricière (fonction d'entrée artérielle) et de la concentration locale de gadolinium (la chute du signal est proportionnelle à la concentration du traceur au niveau du voxel).

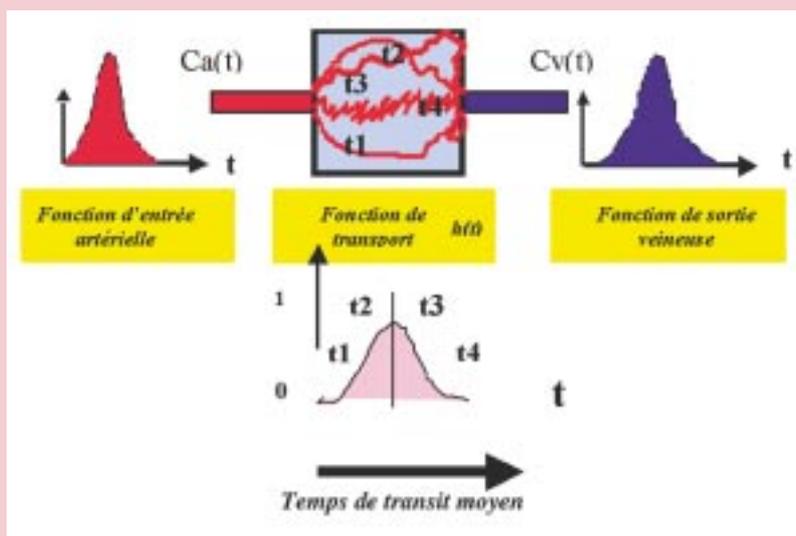
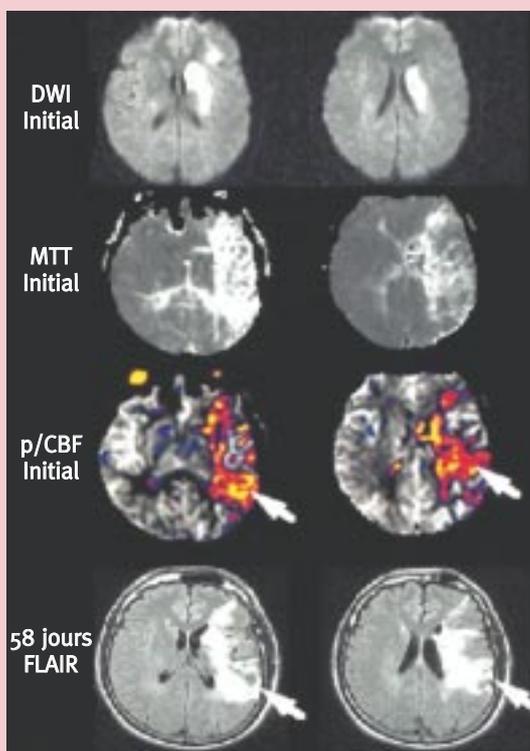


Figure 2. Arrivée du bolus au niveau du réseau capillaire dans un voxel : les particules du bolus parcourent différents trajets dans le réseau dans des délais variables t_1 , t_2 , t_3 , t_4 . La distribution de ces différents délais représente la fonction de transport des particules.

Figure 3. Images de diffusion (DWI) de temps de transit moyen (MTT) calculé après déconvolution et cartographie représentant les voxels ayant une distribution des temps de transit significativement moins hétérogènes (courbe plus aplatie) comparativement aux voxels de sujets sains. Figure extraite de l'article de Ostergaard et al. (Stroke 2000 ; 31 : 1097-103 ; figure 2, p. 1099).



IMAGERIE DE PERFUSSION CÉRÉBRALE PAR SPIN-TAGGING : IMAGERIE DE PERFUSSION AVEC UN TRACEUR ENDOGÈNE SANS INJECTION

L'imagerie de perfusion par marquage des spins est une méthode non invasive fondée sur les modifications de signal observées au niveau cérébral lors du marquage répété des protons à distance du tissu cérébral, par exemple lors de leur passage au niveau des artères vertébrales ou carotides. Après marquage des protons au niveau cervical, des images sont immédiatement acquises au niveau cérébral, puis répétées à distance du marquage (le marquage provoque une réduction du T1 [composante longitudinale de la relaxation magnétique] des protons qui ne dure qu'une seconde). Les protons arrivant au niveau cérébral modifient le signal recueilli. Des paires d'images cérébrales peuvent être par exemple acquises, à chaque reprise, avec et sans marquage des protons. Ces images sont ensuite moyennées après correction des mouvements, leur différence représentera une cartographie des modifications de signal liées à la perfusion des protons marqués (réduisant le T1 de l'image) (5). En faisant un certain nombre d'hypothèses concernant la proportion des protons effectivement marqués, la valeur de T1 du sang, sa valeur de T2, la relaxation T1 du tissu cérébral pathologique, la densité du tissu cérébral, la proportion d'eau dans le sang artériel, la détection des protons au sein du réseau vasculaire avant leur passage dans le tissu, il est possible d'estimer le débit sanguin cérébral en valeurs absolues. Récemment, l'équipe de Detre et al. a rapporté des résultats obtenus chez 15 patients dans les 24 heures d'un infarctus cérébral (figure 4) (5). Elle a observé une réduction de la perfusion chez 11 des 15 patients, et un *mismatch* entre perfusion et diffusion avec cette technique chez 8 d'entre eux. Par ailleurs, la mesure du débit sanguin cérébral est apparue corrélée au score NIHSS et de Rankin.

Cette technique de *spin-tagging* présente un certain nombre d'avantages :

- absence d'injection de traceur ;
- répétition possible de l'examen sans risque particulier ;
- accès direct à la mesure du débit sanguin cérébral sans nécessité d'évaluation du volume sanguin cérébral en raison du caractère diffusible du traceur ;

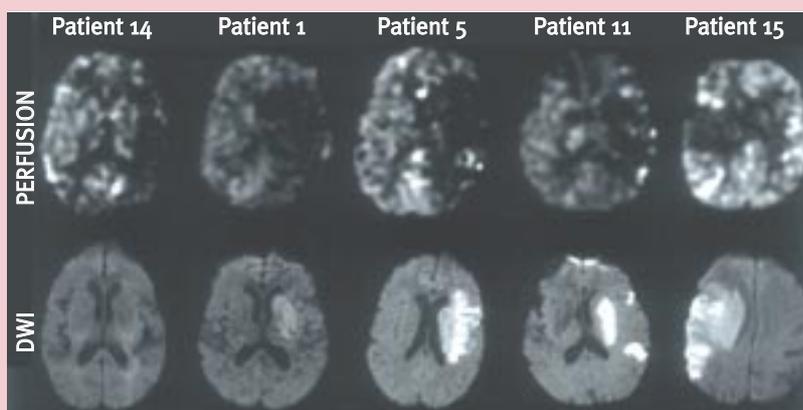


Figure 4. Différents patterns d'anomalies de diffusion et de perfusion avec la technique de spin-tagging développée par Detre et al. À gauche, le patient 1 présente une réduction de la perfusion plus large que l'anomalie observée en diffusion (*mismatch*), la zone anormale est, à l'inverse, plus grande sur l'image de diffusion chez le patient 15, cela est probablement dû à la reperfusion d'une partie de l'encéphale. Figure extraite de l'article de Chalela et al. (Stroke 2000 ; 31 : 680-7 ; figure 3, p. 684).

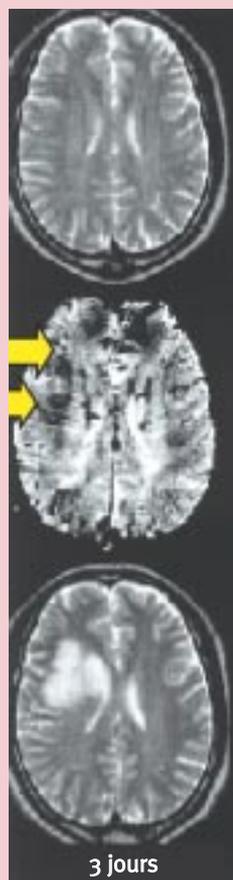


Figure 5. Image initiale en T2 et T2* et 3 jours après la survenue d'une occlusion de l'artère sylvienne. Noter les régions d'hyposignal (flèches jaunes) présu- mées en rapport avec une augmentation de l'extraction d'oxygène à la phase aiguë. Figure extraite de l'article de Tamura et al. (*Stroke* 2002 ; 33 : 967-71 ; figure 2, p. 969).

– faisabilité de la méthode à partir de différentes séquences IRM.

L'une des limitations majeures de la technique est liée à la demi-vie extrêmement courte du traceur utilisé (1 seconde pour le T1 du sang) qui rend la méthode très sensible au délai entre la source de marquage des protons et la zone de tissu cérébral évaluée. Detre et al. ont proposé d'introduire un délai postmarquage pour réduire cet effet. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer cette technique et préciser ses limitations dans le cadre de la pathologie vasculaire cérébrale aiguë.

IMAGERIE BOLD (T2*) À LA PHASE AIGUË DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX : IMAGERIE INDIRECTE DE L'EXTRACTION D'OXYGÈNE

L'imagerie fonctionnelle est fondée sur l'étude des modifications locales de la perfusion cérébrale au cours d'une activation cérébrale. La très grande majorité des travaux en imagerie fonctionnelle cérébrale est effectuée à partir de séquences IRM sensibles aux modifications de concentration de la déoxyhémoglobine ou séquences BOLD (*blood oxygen level dependency*). La méthode est fondée sur l'enrichissement du sang en déoxyhémoglobine lors d'une activation cérébrale en raison d'une consommation d'oxygène (ou d'une extraction d'oxygène) locale qui augmente moins que le débit sanguin cérébral. L'enrichissement du réseau vasculaire en déoxyhémoglobine qui en est la conséquence est à l'origine d'une réduction du signal T2 et en particulier du signal T2* (le nombre de petits "aimants" locaux [déoxyhémoglobine paramagnétique] augmente et altère le signal T2 recueilli). Les variations de signal BOLD traduisent donc des modifications locales de distribution de la déoxyhémoglobine et dépendent étroitement de la perfusion et de la consommation d'oxygène tissulaire. Ce sont les modifications de signal que l'on cherche à détecter au cours d'une séquence d'imagerie fonctionnelle à partir d'un paradigme expérimental, par exemple lors d'un stimulus donné et d'une situation de repos répétés plusieurs dizaines de fois. L'analyse statistique des images des différences permet de montrer les zones cérébrales au sein desquelles une modification

significative du signal secondaire à l'activation cérébrale apparaît.

Les modifications du signal T2* en rapport avec les variations de perfusion commencent aujourd'hui à être utilisées dans le domaine de la pathologie vasculaire cérébrale pour évaluer la réserve hémodynamique ou, plus récemment, l'augmentation de l'extraction d'oxygène. Différents auteurs ont utilisé cette méthode pour évaluer les modifications de perfusion cérébrale après injection d'acétazolamide (6), de CO₂ (7) ou plus récemment au cours d'épreuves d'apnée en inspiration ou expiration (8). Une augmentation du signal est significativement observée au niveau de la substance grise après ces différents stimuli. Certains auteurs l'ont utilisé pour mettre en évidence l'épuisement de la réserve hémodynamique au cours de sténoses serrées de l'artère carotide (9) exposant à un risque plus élevé d'infarctus cérébral. L'évaluation de la réserve hémodynamique à la phase aiguë des infarctus cérébraux à l'aide de ces techniques n'a pas encore été réalisée, cette indication demeure en effet limitée à la phase aiguë.

En l'absence de tout stimulus modifiant la perfusion cérébrale, ce même principe peut être exploité pour détecter au repos des modifications de la relaxation T2* à la phase aiguë des infarctus cérébraux. Tamura et al. ont récemment rapporté des modifications du signal T2* au sein de l'hémisphère ischémique à la phase aiguë des infarctus cérébraux chez l'homme (10). Ils ont utilisé les images précédant l'injection de gadolinium au cours de la séquence de perfusion (T2*) et observé des zones de réduction de signal au sein de la région hypoperfusée en rapport avec une déoxygénation locale. L'augmentation de la déoxyhémoglobine dans ce cas ne peut être liée à l'augmentation du volume sanguin cérébral (qui était normal dans leur groupe de patients) mais est attribuée à l'augmentation de l'extraction d'oxygène dans la zone ischémique. Ces résultats sont particulièrement intéressants, car ils montrent que la combinaison de différentes techniques IRM à la phase aiguë pourrait fournir de nouveaux paramètres comme l'extraction d'oxygène à la phase aiguë et permettre de mieux préciser la viabilité tissulaire à différents stades d'ischémie cérébrale.

IMAGERIE DU TENSEUR DE DIFFUSION À LA PHASE AIGUË DE L'INFARCTUS CÉRÉBRAL : IMAGERIE DE LA RUPTURE AXONALE PRÉCOCE ?

La technique habituelle de mesure du coefficient apparent de diffusion (ADC) consiste à évaluer la diffusion à partir de gradients pulsés réalisant le déphasage, puis le rephasage des protons dans une seule direction de l'espace, ou le plus souvent en moyennant les résultats obtenus dans trois directions orthogonales. Ce moyennage est nécessaire car, à l'inverse de ce qui est observé dans la substance grise, les valeurs d'ADC calculées au sein de la substance blanche varient considérablement selon la direction de ces gradients. Ainsi la diffusion peut varier du simple ($0,4 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) au triple ($1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) pour un même voxel selon la direction choisie. La diffusion est en effet **anisotrope** dans la substance blanche à l'inverse de ce qui est observé dans les noyaux gris, le cortex ou le LCR. Cette anisotropie, attribuée initialement au caractère hydrophobe des gaines de myéline, serait en réalité principalement due à la disposition "en paquets de fibres" des membranes axonales privilégiant les mouvements des molécules d'eau dans une direction de l'espace. Au cours de séquences relativement courtes, il est aujourd'hui possible d'acquérir des images permettant de calculer la matrice du tenseur de diffusion (échantillonnage en 3D de la diffusion) pour chaque voxel de l'image. Cette matrice permet d'accéder à de nouvelles infor-

mations concernant la mobilité des molécules d'eau du tissu cérébral. Ainsi, la valeur moyenne de la diffusion des molécules d'eau peut-elle être estimée à chaque point de l'image (trace (D) du tenseur), l'importance du caractère orienté de la diffusion peut être calculée avec différents index d'anisotropie (coefficients d'anisotropie tels le volume-ratio, la fraction anisotrope). Par ailleurs, l'orientation privilégiée des mouvements de l'eau au sein de chaque voxel peut être estimée à l'aide d'éléments caractérisant les vecteurs propres du tenseur (11). L'utilisation de l'imagerie du tenseur de diffusion est encore aujourd'hui balbutiante à la phase aiguë, car elle implique une acquisition de plusieurs minutes qui n'est pas toujours possible à la phase aiguë chez des patients souvent agités. L'imagerie du tenseur permettrait cependant de mieux évaluer la réduction de la diffusion au sein de la substance blanche ischémique en raison d'une meilleure évaluation de l'anisotropie. Mukherjee et al. ont ainsi montré que la réduction de la diffusion au sein de la substance blanche était plus grande qu'au niveau du cortex cérébral à la phase aiguë, cette différence n'aurait pas été détectée avec les méthodes classiques (12). Quelques auteurs ont rapporté cependant une diminution précoce de l'anisotropie de la diffusion au sein de la substance blanche cérébrale lors d'accidents ischémiques cérébraux. La réduction du caractère orienté de la diffusion peut avoir différentes origines : infiltration cellulaire réduisant le pool des éléments orientés au sein d'un voxel, rupture ou destruction des axones. Werring et al. avaient déjà utilisé cette technique beaucoup plus tardivement après la survenue d'un infarctus cérébral et avaient montré qu'il était possible d'évaluer la dégénérescence wallerienne survenant à distance des lésions ischémiques chez l'homme (13). Des travaux de recherche sont encore nécessaires pour préciser la valeur pronostique des marqueurs comme l'anisotropie dès la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Il est ainsi possible que la perte d'anisotropie observée précocement au sein du tissu ischémique soit un marqueur indirect de la destruction rapide des éléments orientés comme les membranes axonales au sein du tissu cérébral, conditionnant la récupération neurologique ou favorisant des phénomènes dégénératifs plus importants à distance du foyer ischémique. La valeur pronostique de tels marqueurs à la phase aiguë doit être encore évaluée.

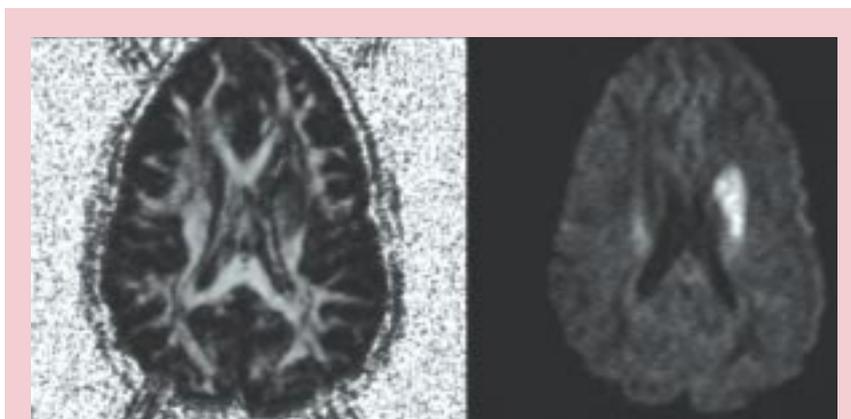


Figure 6. Réduction d'anisotropie précoce (région sombre sur l'image d'anisotropie qui révèle la substance blanche à gauche) au sein de la zone ischémique définie sur l'image de droite par un hypersignal en diffusion? Figures extraites de l'article de Gillard et al. (Br J Radiology 2001 ; 74 : 642-7 ; figure 1, p. 644).

RÉFÉRENCES

1. Le Bihan D. Microcirculation and perfusion. *NMR in physiology and biomedicine* 1994 ; 43-55.
2. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 (5) : 715-25.
3. Ostergaard L, Chesler DA, Weisskoff RM et al. Modeling cerebral blood flow and flow heterogeneity from magnetic resonance residue data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 ; 19 (6) : 690-9.
4. Kuschinsky W, Paulson OB. Capillary circulation in the brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992 ; 4 (3) : 261-86.
5. Detre JA, Alsop DC. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *Eur J Radiol* 1999 ; 30 (2) : 115-24.
6. Hedera P, Lai S, Lewin JS et al. Assessment of cerebral blood flow reserve using functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 1996 ; 6 (5) : 718-25.
7. Kastrup A, Kruger G, Neumann-Haefelin T, Moseley ME. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magn Reson Imaging* 2001 ; 19 (1) : 13-20.
8. Kastrup A, Li TQ, Takahashi A et al. Functional magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke* 1998 ; 29 (12) : 2641-5.
9. Lythgoe DJ, Williams SC, Cullinane M, Markus HS. Mapping of cerebrovascular reactivity using BOLD magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1999 ; 17 (4) : 495-502.
10. Tamura H, Hatazawa J, Toyoshima H et al. Detection of deoxygenation-related signal change in acute ischemic stroke patients by T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2002 ; 33 (4) : 967-71.
11. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001 ; 13 (4) : 534-46.
12. Mukherjee P, Bahn MM, McKinstry RC et al. Differences between gray matter and white matter water diffusion in stroke: diffusion-tensor MR imaging in 12 patients. *Radiology* 2000 ; 215 (1) : 211-20.
13. Werring DJ, Toosy AT, Clark CA et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 (2) : 269-72.

Stratégie d'évaluation IRM des AIC à la phase aiguë

V. N. Thijs*

Résumé

De nouvelles techniques IRM permettent d'accéder aujourd'hui à des informations restées encore récemment inaccessibles concernant les mécanismes physiopathologiques des AIC à la phase aiguë. La thrombolyse i.v. (tPA) à la phase aiguë des AIC, le seul traitement démontré efficace, est fondée seulement sur la réalisation d'un scanner pour exclure la présence d'une hémorragie

cérébrale. Dans l'étude PROACT-2, la thrombolyse intra-artérielle avec l'urokinase diminue la dépendance à long terme des patients traités. Les seules techniques d'imagerie utilisées dans cet essai étaient le scanner cérébral pour exclure la survenue d'une hémorragie intracérébrale et identifier les signes précoces d'infarctus étendu et l'artériographie pour démontrer la présence d'une occlusion de la portion M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne. En principe, ces thérapeutiques pourraient être appliquées en l'absence de techniques IRM sophistiquées. Dans cette brève revue, nous discuterons de l'intérêt potentiel de ces nouvelles méthodes IRM avant l'utilisation intraveineuse ou intra-artérielle de la thrombolyse.

Dans l'étude NINDS qui permet de démontrer la supériorité du tPA i.v. comparativement au placebo, la seule technique d'imagerie utilisée était le scanner cérébral pour exclure une hémorragie intracérébrale (1). Les investigateurs n'avaient pas besoin de documenter la présence effective d'une cible pour le traitement administré, c'est-à-dire de vérifier la présence d'une occlusion arté-

* CVA-Eenheid, Dienst Neurologie, UZ Gasthuisberg, université catholique de Louvain, Belgique.

rielle ou de prouver l'existence d'une région toujours viable à reperfuser au niveau cérébral. De façon surprenante, des patients ayant présenté un syndrome lacunaire semblaient répondre aussi bien au traitement thrombolytique que les patients ayant d'autres sous-types étiologiques d'AIC. Une occlusion d'origine thromboembolique apparaît pourtant peu probable chez ces patients. L'efficacité apparente de la thrombolyse serait liée pour certains à un artefact de l'analyse statistique. Une autre hypothèse suggère une classification NINDS incorrecte des sous-types d'AIC à l'arrivée des patients. L'étude TOAST a permis d'évaluer la pertinence du diagnostic des sous-types d'AIC dans le cadre des urgences, l'évaluation clinique initiale ne permettait de classer correctement que 62 % des patients admis en urgence (2-4). D'autres auteurs excluent purement et simplement l'hypothèse lacunaire (5).

Dans l'étude ECASS, le traitement i.v. par tPA était considéré comme délétère en raison du risque hémorragique chez les patients ayant d'emblée des signes précoces d'infarctus étendu au scanner cérébral (1). En raison de l'inclusion de la majorité des patients au-delà des 3 heures, l'efficacité thérapeutique et le risque hémorragique de la thrombolyse avant la troisième heure en présence de signes précoces d'infarctus étendu demeurent inconnus dans cette étude. Une analyse rétrospective des scanners dans l'étude NINDS a montré que la présence de signes précoces d'infarctus cérébral n'était pas associée à un plus grand nombre de complications. Les patients traités par tPA bénéficiaient du traitement, qu'ils aient ou non des signes précoces d'infarctus cérébral au scanner. Ces résultats suggèrent donc que la présence d'anomalies précoces évocatrices d'infarctus cérébral au scanner ne doivent pas limiter la décision de traiter des patients qui auront par ailleurs satisfaits tous les critères pour la thrombolyse dans les 3 heures (6).

Les limites de l'utilisation de l'IRM à la phase aiguë des infarctus cérébraux sont principalement l'accessibilité à l'IRM dans de nombreux hôpitaux et la durée de réalisation de l'examen. Même dans les centres équipés et organisés pour évaluer les patients ayant un AIC à la phase aiguë, un délai supplémentaire, comparativement au scanner, apparaît nécessaire pour obtenir l'examen IRM (7). Le principal facteur limitant l'efficacité du traitement thrombolytique demeure le délai entre le début des symptômes et l'injection du tPA. Une analyse rétrospective

de l'essai NINDS a montré que la récupération *ad integrum* est étroitement associée aux délais les plus courts séparant les premiers symptômes et l'administration du traitement (8). Une méta-analyse à partir des données individuelles combinées de l'étude NINDS, ECASS et ATLANTIS a montré une relation étroite entre l'importance de la récupération et le délai du traitement dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Ces résultats suggèrent que le volume de tissu cérébral encore viable mais à risque d'infarctus est plus grand dans les premières minutes ou heures après le début des manifestations cliniques. L'utilité de l'IRM avant l'injection i.v. du thrombolytique doit donc être évaluée en tenant compte des contraintes temporelles de cet examen. Nous ne savons pas encore aujourd'hui dans quelles situations le bénéfice apporté par un examen IRM dépasse les contraintes liées à la fenêtre des 3 heures pour le traitement thrombolytique. Les situations suivantes pourraient justifier la réalisation d'un examen IRM dans les 3 heures : suspicion d'un infarctus lacunaire, présence possible de lésions subaiguës associées sur le scanner, infarctus de grande taille et présence ou non d'un *mismatch* entre perfusion et diffusion pouvant influencer la décision thérapeutique. Dans l'essai NINDS, les patients ayant un score NIHSS supérieur à 20 traités par tPA avaient seulement 3 % de chance de devenir indépendants à 3 mois (échelle modifiée de Rankin) comparativement à 1 % dans le groupe placebo. Le risque hémorragique était, par ailleurs, plus important dans ce groupe (9). Nous pensons que l'IRM au cours des infarctus cérébraux, si le temps écoulé le permet, permettra au clinicien de décider si le traitement thrombolytique par voie i.v. est superflu ou, à l'inverse, demeure justifié. En présence d'une grande lésion visible sur l'imagerie de diffusion sans anomalie aussi large sur l'imagerie de perfusion ou en l'absence d'occlusion visible, l'indication d'un traitement thrombolytique peut être remise en question puisque la reperfusion spontanée est probablement déjà survenue. À l'inverse, en présence d'une lésion de taille limitée sur l'imagerie de diffusion associée à une large zone d'hypoperfusion, le traitement i.v. par tPA peut encore être envisagé.

Nous pensons que l'IRM à la phase aiguë des infarctus cérébraux pourrait surtout devenir un outil formidable pour la décision de thrombolyse i.v. ou intra-artérielle au-delà des 3 premières

heures. L'expérience des études couplant l'imagerie de perfusion et de diffusion à la phase aiguë des AVC est encore limitée et aucun essai randomisé fondé sur ces techniques n'a encore été réalisé. Un petit nombre d'études non randomisées sont actuellement disponibles, elles montrent que l'IRM permet d'identifier des patients susceptibles de bénéficier de la thrombolyse, même après le délai limite des 3 heures.

Dans une étude récente, la réponse au tPA chez 19 patients traités dans les 6 heures après le début des symptômes a été évaluée comparativement à un groupe "historique" de patients non traités ayant eu une imagerie de diffusion et de perfusion (10). Un *mismatch* entre perfusion et diffusion était présent chez 16 des 19 patients traités par tPA, et chez 16 des 21 sujets témoins. Les patients ayant un *mismatch* et qui étaient traités par tPA avaient une amélioration du score NIHSS initial, et une plus grande proportion de patients traités avaient une amélioration du score NIHSS supérieur ou égal à 7. En présence d'un *mismatch*, les patients traités par tPA avaient un taux de recanalisation plus important et une augmentation de la reperfusion à 3 jours, une plus grande proportion de tissu sévèrement hypoperfusé n'évoluant pas vers l'infarctus. D'autres études montrent que les patients ayant un *mismatch* entre perfusion et diffusion et une recanalisation effective après tPA i.v. ont une expansion de la zone infarctée plus faible que celle observée chez les patients avec le même *pattern* mais sans recanalisation ou chez des patients ne présentant pas de *mismatch* (11-13).

Dans l'étude PROACT2, les méthodes d'imagerie utilisées étaient le scanner cérébral et l'artériographie (14). Les patients ayant une zone ischémique supérieure au tiers du territoire sylvien étaient exclus. Plus de 450 artériographies ont été réalisées 6 heures après le début des symptômes, seuls 180 patients furent effectivement inclus. Ce grand nombre d'examens angiographiques s'explique par l'inclusion des seuls patients ayant une occlusion de la portion M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne, par la fréquence des recanalisation spontanées ou de lésions non athérosclérotiques. La faible fréquence des occlusions de M1 et M2 était probablement liée à l'inclusion de patients ayant une probabilité relativement faible de présenter ces lésions en raison du score NIHSS entre 4 et 20 et à l'absence de *screening* des occlusions de M1 ou

M2 par une autre méthode. La seule anomalie scannographique spécifique d'une lésion en M1 et M2 est la présence d'une artère sylvienne hyperdense. La sensibilité de ce signe n'est cependant que de 33 % (15). Un plus grand nombre de patients ayant une occlusion sylvienne aurait pu être obtenu avec un score NIHSS supérieur. Par exemple, dans l'*EMS Bridging trial*, tous les patients ayant un score NIHSS supérieur à 14 avaient une occlusion artérielle (14, 16). Une autre stratégie aurait pu aussi prendre en compte les résultats de l'examen ultrasonore avant la procédure, d'un angioscanner ou d'une angiographie par résonance magnétique (17-20).

Quoi qu'il en soit, la visualisation d'une occlusion vasculaire ne suffit pas pour confirmer la présence d'une zone tissulaire cérébrale à "préserver". Il n'est pas exclu qu'un certain nombre de patients sans occlusion visible puissent, en effet, bénéficier d'un traitement. La littérature concernant l'utilisation de l'imagerie de perfusion combinée à la diffusion avant la thrombolyse est limitée. Kidwell et al. ont réalisé des études répétées en diffusion et perfusion chez 7 patients traités par thrombolyse intra-artérielle dans la fenêtre des 6 heures post-AVC (21). Ces patients avaient un examen IRM avant et après la thrombolyse, une occlusion visible à l'angiographie sur une grosse artère de la circulation antérieure, et une recanalisation effective après le traitement. Le volume anormal en diffusion était au début de 23 cm³, il était seulement de 10 cm³ 2,5 à 9,5 heures après la thrombolyse. Cette étude montre que la zone dite de "pénombre" inclut non seulement la région de *mismatch* entre perfusion et diffusion mais aussi une partie de la région anormale visible en diffusion.

Nous proposons dans la **figure 1** un algorithme décisionnel à partir de l'IRM réalisée à la phase aiguë des infarctus cérébraux, différent de l'algorithme habituellement recommandé (**figure 2**). Après l'exclusion d'une hémorragie intracérébrale à partir d'une imagerie en écho de gradient, l'angiographie par résonance magnétique (ARM) peut être utilisée pour rechercher une occlusion d'une gros tronc artériel. Il faut cependant noter que des *patterns* de type *mismatch* ont été observés chez des patients en l'absence d'occlusion à l'ARM. Dans une étude récente, un *mismatch* entre perfusion et diffusion est observé chez 5 patients sur 11 ayant une ARM normale (22). Les auteurs pensent que ces résultats pourraient s'expliquer par la présence d'une occlusion de

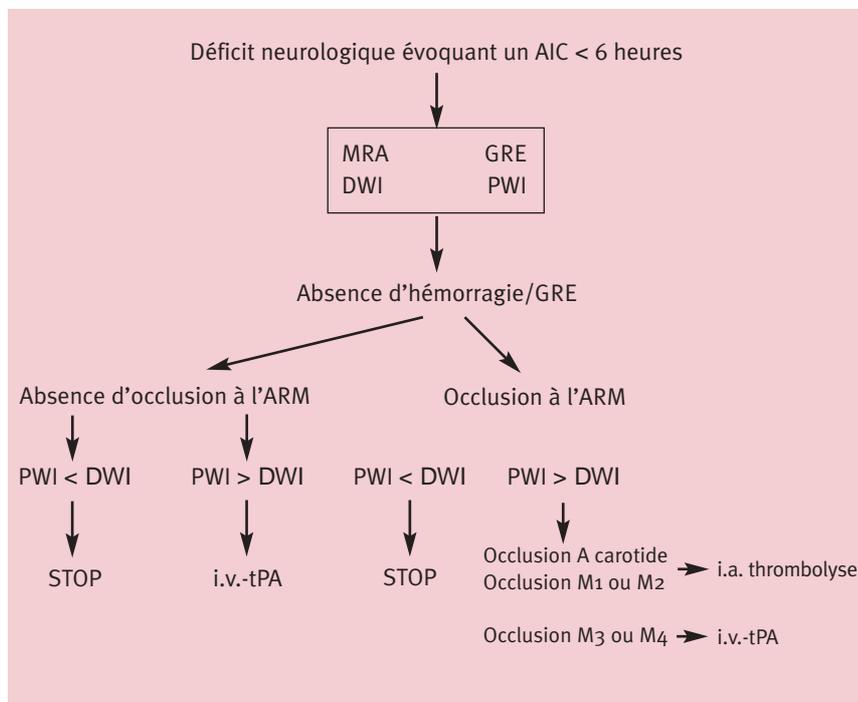


Figure 1. Approche physiopathologique à partir de l'IRM avant la décision de thrombolyse.

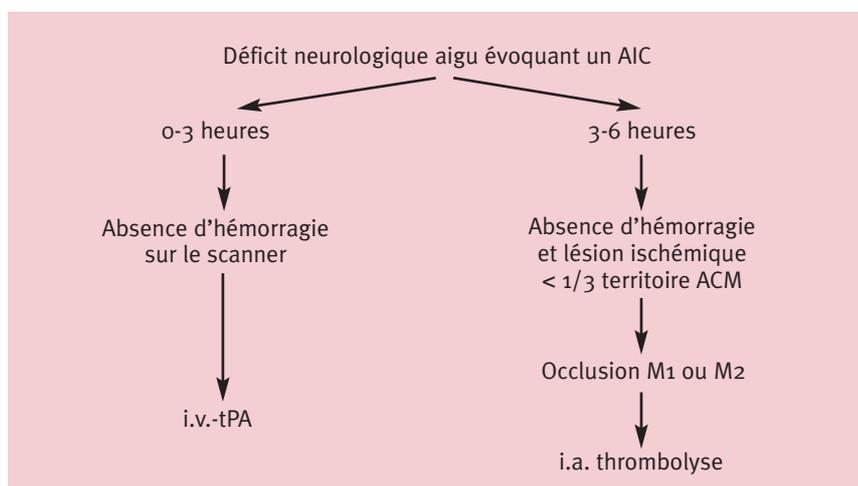


Figure 2. Approche diagnostique classique fondée sur les données de la littérature.

plus petites artères en M3 ou M4 ou d'occlusion des artères lenticulostrées, de la persistance d'une hypoperfusion après recanalisation (phénomène de non reperfusion), ou encore d'une artériopathie associée (23). Dans une autre étude, 8 patients sur 40 ayant un *mismatch* entre perfusion et diffusion n'avaient pas d'occlusion visible à l'ARM. Quatre de ces patients ont été

traités par tPA, 3 d'entre eux ont eu une reperfusion majeure sans extension de la zone infarctée (10). À l'inverse, une extension de l'infarctus fut observée entre le premier examen et les examens suivants chez les 4 autres patients ayant un *mismatch* sans occlusion à l'ARM dans le groupe témoin. Ces résultats suggèrent que le tPA i.v. doit donc être aussi envisagé chez les patients n'ayant pas d'occlusion artérielle à l'ARM.

En présence d'une occlusion artérielle visible, l'IRM reste nécessaire pour détecter la présence d'un *mismatch* entre la perfusion et la diffusion. L'absence de *mismatch* suggère en effet l'absence de tissu viable à préserver et le traitement thrombolytique pourrait être dans ce cas totalement inutile. Même en présence d'un *mismatch*, le volume de la lésion visible en IRM de diffusion devrait être pris en compte. Les lésions de grande taille, recouvrant plus des deux tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne, pourraient indiquer un risque élevé de transformation hémorragique avec un traitement thrombolytique i.v. ou i.a., en dépit de données précises sur ce point particulier. En présence d'un *mismatch* important sur l'imagerie couplée de perfusion et de diffusion, le choix des modalités thérapeutiques pourrait être déterminé par la taille du vaisseau occlus. Les occlusions des branches M3 et M4 de l'artère cérébrale moyenne pourraient probablement être traitées efficacement par le tPA i.v., à l'inverse, les occlusions des artères carotides, des branches M1 et M2 pourraient mieux répondre au traitement thrombolytique local (14, 24).

LIMITES DE L'APPROCHE FONDÉE SUR L'IRM À LA PHASE AIGÜE DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX

Les données d'études prospectives, randomisées à partir des éléments physiopathologiques fournis par l'IRM cérébrale sont encore insuffisantes et demeurent discutées. La meilleure approche pour analyser les anomalies de perfusion n'est toujours pas clarifiée. Par exemple, certaines zones de perfusion anormale ne sont pas à risque et pourraient conduire à une surestimation du volume de tissu encore viable à préserver (25). Par ailleurs, il est possible que des *patterns* IRM, différents du *mismatch* perfusion/diffusion, puissent permettre de prédire une réponse favorable au traitement par tPA. Par exemple, les résultats de l'ARM pourraient avoir un intérêt pour prédire la réponse clinique au traitement et permettraient d'éviter les études de la perfusion céré-

brale dans les essais futurs. La mesure du coefficient de diffusion, un marqueur de l'œdème cytotoxique, est un autre outil qui semble avoir l'intérêt de permettre de prédire le risque hémorragique (26). Enfin, certains *patterns* IRM, comme une anomalie de perfusion extrêmement large, pourraient être associés à un taux de reperfusion très faible et à une évolution délétère.

CONCLUSION

Dans les essais randomisés de trombolytiques, la présence d'une occlusion artérielle ou la présence d'une zone encore viable de tissu cérébral à préserver n'étaient pas prises en considération avant la décision thérapeutique. L'IRM de diffusion combinée à l'IRM de perfusion et à l'ARM permettent aujourd'hui d'orienter la décision thérapeutique en fonction des aspects physiopathologiques de l'ischémie cérébrale. La supériorité de cette approche "high-tech", s'appuyant sur une imagerie physiopathologique comparativement à l'approche plus courante fondée sur une fenêtre temporelle très limitée et des techniques plus simples, n'est pas encore déterminée. Ces deux approches devraient faire l'objet prochainement d'évaluations randomisées.

RÉFÉRENCES

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 (24) : 1581-7.
2. Madden KP et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Neurology* 1995; 45 (11) : 1975-9.
3. Toni D et al. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology* 2000; 54 (3) : 684-8.
4. Toni D et al. Pure motor hemiparesis and sensorimotor stroke. Accuracy of very early clinical diagnosis of lacunar strokes. *Stroke* 1994; 25 (1) : 92-6.
5. Millikan CH. About lacunes. In: Donnan GA, Bamford J, Bogousslavsky J (ed.). *Subcortical Stroke*. New York : Oxford University Press, 2002 : 154-9.
6. Patel SC et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286 (22) : 2830-8.
7. Schellinger PD et al. Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *Am J Neuroradiol* 2000; 21 (7) : 1184-9.
8. Marler JR et al. Early stroke treatment associated with better outcome : the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55 (11) : 1649-55.

9. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28 (11) : 2109-18.
10. Parsons MW et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51 (1) : 28-37.
11. Marks MP et al. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology* 1999; 52 (9) : 1792-8.
12. Beaulieu C et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke : evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol* 1999; 46 (4) : 568-78.
13. Jansen O et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353 (9169) : 2036-7.
14. Furlan A et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomised controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282 (21) : 2003-11.
15. Leys D et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992; 23 (3) : 317-24.
16. Lewandowski CA et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 1999; 30 (12) : 2598-605.
17. Christou I et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31 (8) : 1812-6.
18. Burgin WS et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000; 31 (5) : 1128-32.
19. Verro P et al. CT angiography in acute ischemic stroke : preliminary results. *Stroke* 2002; 33 (1) : 276-8.
20. Wildermuth S et al. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke* 1998; 29 (5) : 935-8.
21. Kidwell CS et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47 (4) : 462-9.
22. Staroselskaya IA et al. Relationship between magnetic resonance arterial patency and perfusion-diffusion mismatch in acute ischemic stroke and its potential clinical use. *Arch Neurol* 2001; 58 (7) : 1069-74.
23. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105 (5) : 656-62.
24. Jansen O et al. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16 (10) : 1977-86.
25. Thijs VN et al. Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. *Neurology* 2001; 57 (7) : 1205-11.
26. Tong DC et al. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31 (10) : 2378-84.

Traduction : H. Chabriat
(service de neurologie,
hôpital Lariboisière, Paris).

Retrouvez
dans notre prochain
numéro
Correspondances
en neurologie vasculaire
parution décembre 2002,
notre dossier thématique

HTA

- ◆ Effets à la phase aiguë de l'HTA sur le handicap
- ◆ Encéphalopathie hypertensive
- ◆ Revue des essais
- ◆ Quel traitement antihypertenseur (point de vue du cardiologue) ?
- ◆ Quel objectif tensionnel en prévention primaire et secondaire ?