

■ Imagerie de la pénombre au cours de l'ischémie cérébrale : évolution des concepts...

N. Nighoghossian*



* Service d'urgences neurovasculaires, hôpital neurologique, Pierre-Wertheimer, Bron.

Les thérapeutiques de l'accident ischémique cérébral (AIC) – reperfusion ou neuroprotection – sont classiquement fondées sur le concept de pénombre ischémique (1, 2). Ce terme désigne schématiquement une région à risque d'infarctus cérébral. Le devenir de cette zone est imprévisible et dépend avant tout de la restauration précoce de la perfusion cérébrale, limitant ainsi les conséquences du processus ischémique (dommages oxydatifs, inflammation, apoptose,

etc.). L'évolution de la pénombre est influencée par différents facteurs : hétérogénéité des AIC, site de l'occlusion artérielle, rôle de la circulation collatérale, tolérance à l'ischémie selon le tissu considéré (substance blanche versus substance grise), celle-ci variant d'un individu à l'autre et d'une région à l'autre, facteurs génétiques, niveau d'expression des gènes impliqués dans l'ischémie cérébrale, etc.

Cette définition schématique de la zone à risque se heurte à la complexité des moyens utilisés pour évaluer l'hémodynamique et le métabolisme cérébral, tant en clinique que sur les modèles expérimentaux. Au cours de ces 20 dernières années, la tomographie à émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont contribué à identifier la pénombre ischémique, mais les résultats obtenus par ces méthodes font l'objet d'un sérieux débat. Toutefois, le contexte thérapeutique actuel de l'AIC implique une évaluation en temps réel de la zone à risque. La définition immédiate d'un profil physiopathologique de l'ischémie cérébrale est de nature à étendre les indications thérapeutiques au-delà de la classique fenêtre temporelle. Au-delà de l'approche hémodynamique de la pénombre se dessine une conception moléculaire fondée sur les nouvelles méthodes d'IRM.

L'objectif de cet article est d'évoquer les différentes représentations de la pénombre au regard des principales méthodes permettant d'approcher cette condition.

PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE : ORIGINE DU CONCEPT

La distinction de deux seuils d'ischémie cérébrale déterminant la physiopathologie de l'infarctus cérébral est fondée sur une approche expérimentale qui a étudié l'impact d'une réduction progressive du débit sanguin sur l'activité corticale du singe. Pour un débit sanguin cérébral compris entre 10 et 20 ml/mn/100 g, les réponses corticales évoquées étaient abolies en l'absence de libération extracellulaire de potassium ou de réduction du pH (1, 2). La fonction était considérée comme au repos, mais la structure neuronale était préservée. La pénombre (figure 1) est un

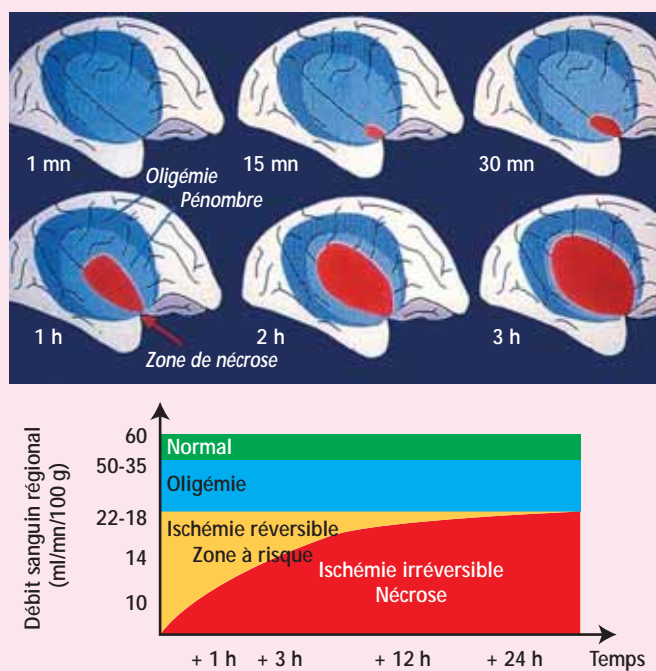


Figure 1. Représentation schématique de la pénombre (d'après Baron JC. Mapping ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. Cerebrovasc Dis 1999;9:193-201).

processus dynamique qui indique une vulnérabilité majeure où, si les conditions circulatoires se dégradent, l'extension de la nécrose aux dépens de la zone de pénombre devient inéluctable. La réversibilité de cette situation est liée à la restauration rapide du débit sanguin cérébral. Cette restitution des fonctions fonde le concept de pénombre ischémique (2). Au cours de ces 25 dernières années, cette représentation a fait l'objet de diverses interprétations selon la méthode utilisée pour explorer l'hémodynamique et/ou le métabolisme cérébral. La pénombre ischémique est actuellement définie comme une zone fonctionnelle, constituant une cible pour les agents thérapeutiques destinés à la reperfusion et/ou à la neuroprotection (3). Cette définition est d'autant plus pragmatique que les différentes méthodes d'imagerie (TEP, IRM de perfusion/diffusion) n'ont pas permis de retrouver les seuils d'ischémie correspondant à la définition originale. En outre, la détermination d'un seuil quantitatif n'a d'intérêt que dans le cadre d'une approche multiparamétrique de l'ischémie cérébrale, intégrant la dimension temporelle, la signature tissulaire et l'impact thérapeutique.

PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE, LES MÉTHODES D'ÉVALUATION

Tomographie à émission de positons

La TEP est théoriquement l'outil le plus pertinent pour étudier la pénombre ischémique. La TEP autorise une approche quantitative absolue des paramètres hémodynamiques et métaboliques (débit sanguin cérébral, consommation d'oxygène, taux d'extraction d'oxygène) au sein de la zone d'infarctus et en périphérie. La pénombre ischémique implique (4) :

- le maintien d'un débit entre 17 et 22 ml/mn/100 g ;
- une préservation de la consommation d'oxygène ;
- un accroissement des capacités d'extraction de l'oxygène (figure 2).

Le marquage spécifique des récepteurs aux benzodiazépines est venu compléter l'arsenal des méthodes TEP destinées à l'exploration de la viabilité tissulaire. L'utilisation de ligands tel le flumazénil marqué au carbone 11 (FMZ) a permis de montrer que le défaut de captation témoignait de dommages cellulaires irréversibles en relation avec une chute critique du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène (5). Une méthode de représentation tridimensionnelle de la pénombre ou "penumbragrams" à l'aide du 18-F-fluoromisonidazole (FMISO) a récemment été validée. Cette approche autorise une représentation optimale de la pénombre (6). Le nombre limité des structures TEP, le coût et la durée de ces explorations, l'irradiation, la nécessité d'un cathétérisme artériel et l'absence de données immédiates destinées avant tout cet examen à la compréhension de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale, et non à la décision thérapeutique en urgence.

Imagerie par résonance magnétique : les séquences de perfusion et de diffusion

Au cours de ces 10 dernières années, l'IRM multimodale qui associe les séquences de diffusion et de perfusion a tenté d'appréhender le profil bioénergétique et hémodynamique de l'AIC (7-12). L'évaluation de la perfusion en IRM repose sur la distribution d'un agent de contraste paramagnétique dans le secteur vasculaire. Les séquences de diffusion objectivent

Identification de la pénombre

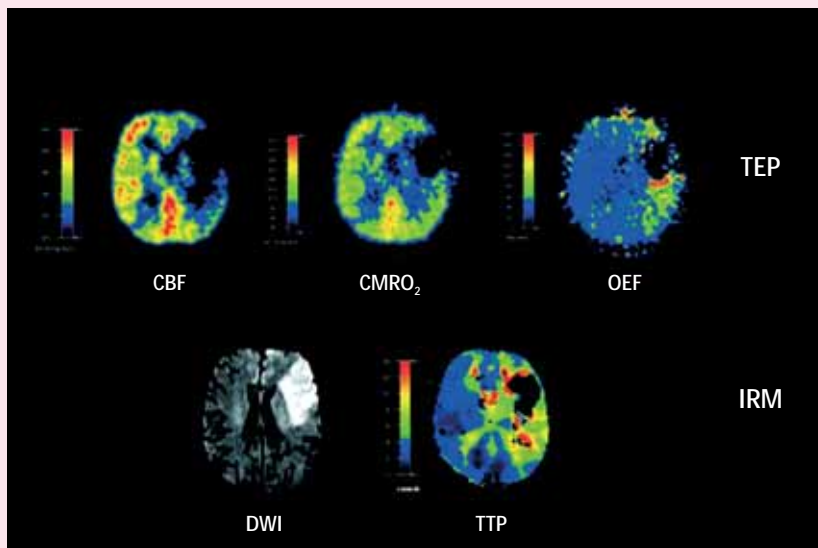


Figure 2. Imagerie TEP de la pénombre et approche de la pénombre en IRM (d'après Sobesky et al. Stroke 2005;36:980-5).

précocement les dommages tissulaires. Les anomalies observées en diffusion sont en rapport avec l'œdème cytotoxique. La disponibilité en urgence de cette méthode d'imagerie autorise une approche pragmatique et précoce de la zone à risque. Le concept de *mismatch*, fondé sur la soustraction des volumes de perfusion et de diffusion, est apparu comme un moyen simple permettant d'identifier en urgence la zone à risque (7, 8) [figure 3]. Schématiquement, la zone de nécrose est assimilée au volume lésionnel objectivé par les séquences de diffusion. En l'absence d'une reperfusion rapide, les études séquentielles ont montré une extension de la lésion initiale aux dépens de la zone hypoperfusée (9, 10). Le concept de *mismatch* fait actuellement l'objet d'une révision critique (11). À la différence de la TEP, l'IRM de perfusion n'autorise pas une évaluation quantitative de l'hémodynamique cérébrale : les principaux paramètres utilisés (*time to peak* [TTP], temps moyen de transit [MTT], débit sanguin cérébral [DSC], volume sanguin cérébral [VSC]) ne donnent qu'une information hémodynamique qualitative. Quant aux lésions détec-

pondent pas nécessairement à la nécrose. Les études IRM longitudinales ont montré que près de 30 à 50 % du volume lésionnel initial observé en imagerie de diffusion était réversible, cela en présence ou non d'une recanalisation.

En outre, les différentes tentatives destinées à établir des seuils de viabilité tissulaire à l'aide des paramètres IRM n'ont pas permis une approche précise de la zone à risque. Aucun consensus n'est établi sur le choix des paramètres hémodynamiques ni sur la pertinence des critères définissant la zone de *mismatch*. Pour répondre à cette carence, de nombreux programmes de modélisation multiparamétriques de la souffrance tissulaire sont en cours d'élaboration. L'objectif de ces "boîtes noires" est de faire de l'IRM un meilleur outil d'évaluation thérapeutique. L'adjonction de séquences explorant le métabolisme (spectroscopie, détermination de la consommation régionale d'oxygène [CMRO₂] par effet BOLD) permettrait de compléter de manière pertinente l'évaluation du tissu à risque, sous réserve de ne pas allonger la durée d'examen.

En pratique, la présence initiale d'une zone à risque en IRM est de nature à offrir une meilleure évolution clinique si la recanalisation est obtenue précocement. L'absence de *mismatch*, si elle ne constitue pas un critère d'exclusion thérapeutique, est généralement assortie d'un pronostic plus péjoratif, même si la recanalisation est obtenue. Cette zone à risque est encore présente chez 45 % des patients imagés entre 18 et 24 heures (12). Cette constatation est de nature à modifier l'approche thérapeutique classique : à la fenêtre horaire pourrait se substituer une fenêtre tissulaire.

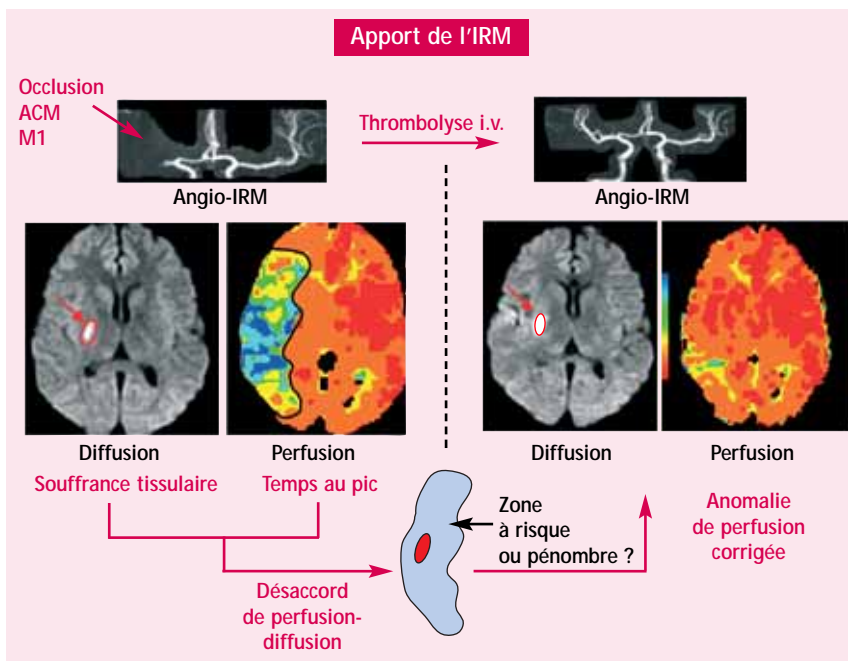


Figure 3. Correction du mismatch en IRM après recanalisation par thrombolyse.

AUTRES MÉTHODES : SCANNER ET PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE

À l'instar des travaux réalisés en TEP, les études utilisant le scanner couplé au xénon ont permis une évaluation des zones de nécrose (*core*) et de pénombre. Le pronostic clinique est avant tout lié à l'importance de la zone de nécrose ini-

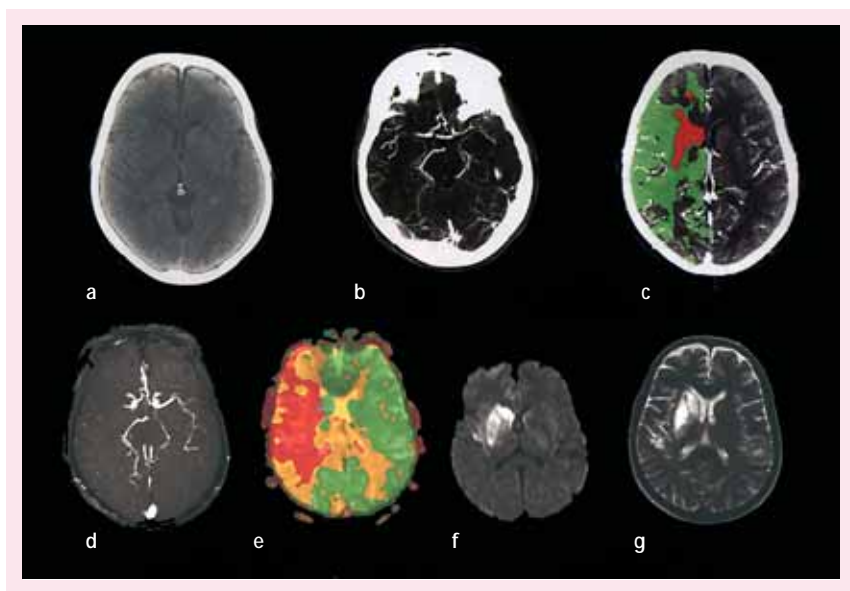


Figure 4. Représentation de la pénombre en scanner de perfusion et IRM.

tiale, et l'impact positif de la recanalisation est subordonné au volume initial de la zone de nécrose (13). Le scanner de perfusion autorise une approche quantitative du DSC et du VSC. Le couplage débit/volume constitue une approche indirecte de la pénombre. La soustraction DSC-VSC est corrélée au *mismatch* observé en IRM (14) [figure 4].

PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE : LA DISCORDE TEP/IRM...

La confrontation des méthodes TEP et IRM à la phase aiguë des AIC a permis de limiter les prétentions du *mismatch* comme moyen d'identification exclusif de la zone à risque. Guadagno et al. (15) ont montré que la lésion imagée en IRM de diffusion était, au regard des seuils définis en TEP, partiellement le siège d'une pénombre ischémique. En outre, les zones caractérisées par un bas coefficient d'ADC étaient retrouvées tant dans la zone de diffusion que dans la zone de pénombre objectivée en TEP. Une étude confrontant les deux méthodes a montré que la zone de *mismatch* n'était compatible avec les critères de pénombre définis en TEP que chez 60 % des patients (16).

Ces études couplant les méthodes TEP et IRM ont été complétées par l'évaluation de la viabilité tissulaire à l'aide de ligands marquant les récepteurs aux benzodiazépines. Des divergences significatives ont été observées. La présence d'une anomalie en IRM de diffusion n'est pas corrélée à une perte neuronale identifiée par une absence de liaison des ligands aux récepteurs (17). Plus récemment, Shimosegawa et al. (18), en couplant TEP et IRM, ont montré que l'extension de la lésion ischémique au sein de la zone de *mismatch* était précédée d'une réduction de la consommation d'oxygène au cours des six premières heures, sans réduction du coefficient d'ADC. Cette dissociation entre ADC et consommation d'oxygène indique que le coefficient d'ADC ne peut constituer une variable prédictive de la viabilité tissulaire. Elle montre que l'ADC est une variable dépendante de la synthèse d'ATP et que, dans les 6 premières heures, cette synthèse est maintenue dans la zone de *mismatch*.

IDENTIFICATION MOLÉCULAIRE DE LA PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE EN IRM : UNE NOUVELLE PERSPECTIVE

L'IRM moléculaire permettra d'identifier à terme de nouvelles cibles biologiques : synthèse des *stress proteins* (HSP-70), production de cytokines, activation enzymatique. Le développement de cet outil est de nature à permettre l'appréhension des mécanismes biologiques propres à la situation de pénombre et l'adaptation des stratégies de prise en charge de l'AIC au-delà des moyens destinés à la correction des désordres hémodynamiques.

CONCLUSION

La définition de la pénombre dépend des outils utilisés. L'identification d'une zone à risque est un argument plaidant pour une action thérapeutique énergique. En dépit des controverses, l'IRM demeure la méthode d'imagerie la plus pragmatique. L'imagerie moléculaire devrait permettre d'identifier d'autres aspects de la pénombre et d'étendre le champ d'action thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.
2. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983;14:294-301.
3. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1276-93.
4. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutical interventions. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:2-8.
5. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001;124:20-9.
6. Markus R, Donnan G, Kazui S et al. Penumbra topography in human stroke: methodology and validation of the "penumbrogram". *Neuroimage* 2004;21(4):1252-9.
7. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Flow Metab* 1998;18:583-609.
8. Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999;53:1528-37.
9. Baird AE, Benfield A, Schlaug G et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:5816-9.
10. Jansen O, Schellinger P, Fiebich J et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999;353:2036-7.
11. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S et al. Late secondary ischemic injury in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Ann Neurol* 2002;52:698-703.
12. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999;30:2043-52.
13. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM et al. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2003;34:2426-35.
14. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of < 6 hours' duration. *Stroke* 2003;34:1539-46.
15. Guadagno JV, Warburton EA, Aigbirhio FI et al. Does the acute diffusion-weighted imaging lesion represent penumbra as well as core? A combined quantitative PET/MRI voxel-based study. *J Cereb blood Flow Metab* 2004;24(11):1249-54.
16. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt FG et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:980-5.
17. Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V. Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* 2004;35:2671-4.
18. Shimosegawa E, Hatazawa J, Ibaraki M et al. Metabolic penumbra of acute brain infarction: a correlation with infarct growth. *Ann Neurol* 2005;57:495-504.
19. Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. *Radiology* 2001;219(2):316-33.
20. Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena. *JAMA* 2005;293(7):855-62.