



**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Comparaison des méthodes de quantification du volume des lésions ischémiques  
par imagerie de diffusion / perfusion à la phase aiguë de l'infarctus cérébral**

**Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2012**  
**Par Alexandre Lesage**

**Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Didier LEYS  
Monsieur le Professeur Xavier LECLERC  
Monsieur le Docteur Alexandre MACKOWIAK

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Sébastien VERCLYTTE

# Sommaire

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>ASPECTS TECHNIQUES .....</b>	<b>5</b>
1. LE CONCEPT « TIME IS BRAIN ».....	6
2. L'IMAGERIE DE DIFFUSION .....	8
2.1. Phénomène de diffusion .....	8
2.2. Principes physiques de l'imagerie de diffusion.....	9
2.3. Pondération en diffusion .....	10
2.4. Calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC) .....	12
3. L'IMAGERIE DE PERFUSION .....	14
3.1. Principe de l'imagerie de perfusion .....	14
3.2. Paramètres mesurés .....	15
3.3. Optimisation de la perfusion .....	18
4. AVC ET THROMBOLYSE .....	19
4.1. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale.....	19
4.2. Thrombolyse et TDM.....	20
4.3. Thrombolyse et IRM morphologique.....	23
4.4. Thrombolyse et diffusion .....	25
4.5. Thrombolyse, perfusion et concept de mismatch.....	27
4.5.1 Théorie classique.....	27
4.5.2 Autres théories physiopathologiques.....	29
4.6. Quels paramètres de perfusion prendre en compte ?.....	32
5. SOLUTIONS LOGICIELLES .....	34
6. LA TELEIMAGERIE .....	35
6.1. Acquisition des images .....	36
6.2. Transmission .....	36
6.3. Réception et lecture .....	37
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>38</b>
1. PROTOCOLE D'IMAGERIE .....	39
2. POPULATION ETUDIEE.....	40
3. SOLUTIONS LOGICIELLES COMPAREES .....	41
4. LOGICIEL CONSTRUCTEUR PHILIPS® .....	43
5. LOGICIEL COMMERCIAL OLEA MEDICAL® .....	44
6. METHODE ABC/2 .....	45
<b>RESULTATS.....</b>	<b>46</b>
1. ITEMS NUMERIQUES.....	47
2. ITEMS QUALITATIFS .....	52
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>55</b>
1. ITEMS NUMERIQUES TEMPORELS. ....	56
2. ITEMS NUMERIQUES VOLUMETRIQUES .....	57
3. ITEMS QUALITATIFS .....	57
4. FONCTIONNALITES COMPLEMENTAIRES.....	58
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>62</b>

# Introduction

Le « plan d'actions national AVC 2010-2014 » [1] du gouvernement fait des accidents vasculaires cérébraux (AVC) une priorité nationale de santé publique en mettant l'accent sur différents points:

- « Le rapport sur la prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France », montre que cette question est un problème de santé important : l'AVC touche 400 000 personnes en France ; il y représente la troisième cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme, la première cause de handicap acquis de l'adulte ; la tendance naturelle est à l'augmentation en raison du vieillissement de la population ; le risque de mortalité par AVC est majoré pour des populations ou des personnes défavorisées matériellement ou socialement.

- Le sujet est méconnu et mésestimé

- Le poids financier est considérable : les dépenses sanitaires et médico-sociales annuelles sont estimées à 8,4 milliards d'euros.

- L'AVC est accessible à la prévention ; maîtriser les facteurs de risque permet de diminuer la mortalité et la morbidité évitables, et en particulier chez les personnes de moins de 65 ans qui constituent 25 % des patients

- L'AVC fait intervenir pour sa prise en charge de nombreuses spécialités médicales et professions paramédicales ou sociales, insuffisamment coordonnées.

- 20 % seulement de l'ensemble des patients victimes d'AVC sont actuellement hospitalisés en unités neurovasculaires (UNV). Ce pourcentage varie entre 8 et 33 % selon les régions, dénotant une importante inégalité régionale. Il existe donc un problème important d'accès à ces soins de qualité, qui s'ajoute aux inégalités sociales en santé.

1 % des patients seulement bénéficient actuellement d'une thrombolyse. Ce traitement est trop rare en France, principalement à cause du dépassement des délais, en raison d'une mauvaise information des patients et d'une organisation sous optimale de la filière. On estime à au moins 15% les AVC qui pourraient en bénéficier.

L'OMS définit l'accident vasculaire cérébral (AVC) comme « développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». Les AVC comprennent à la fois les accidents de nature ischémique (AIC) et ceux de nature hémorragique (hémorragie intra parenchymateuse ou intra méningée). Les AIC représentent 80% des AVC. Le type de lésion conditionne la décision thérapeutique.

L'AVC en urgence constitue une véritable course contre la montre. Ce tableau montre la perte neuronale lors de l'AVC ischémique (Jeffrey L et al. Stroke 2006;37) en corrélation avec une perte d'espérance de vie :

	Pertes neuronales	Pertes synaptiques	Pertes myélines	Vieillessement
Par AVC	1.2 billions	8.3 trillions	7140 Km	36 ans
Par heure	120 millions	830 billions	714 Km	3.6 ans
Par minute	1.9 millions	14 billions	12 Km	3.1 semaines
Par seconde	32000	230 millions	200 mètres	8.7 heures

# Aspects techniques

## 1. Le concept « time is brain »[2]

L'infarctus cérébral complice une occlusion artérielle induisant une réduction critique du débit sanguin cérébral (DSC).

- La baisse prolongée et sévère du DSC provoque la nécrose des cellules cérébrales responsables d'un déficit neurologique persistant.
- La baisse modérée et progressive du DSC peut être tolérée et rester asymptomatique. Elle est appelée oligémie bénigne.

La pénombre ischémique est une altération transitoire et réversible intermédiaire entre la nécrose et l'oligémie bénigne. Elle est responsable d'un déficit neurologique réversible en cas de restauration rapide d'un DSC normal. Le seul traitement ayant démontré son efficacité est l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui, injecté par voie intraveineuse, favorise la recanalisation de l'artère occluse. Cette recanalisation peut s'accompagner de la régression du déficit neurologique, en rapport avec l'étendue de la pénombre ischémique sauvée.

Un scanner cérébral réalisé en urgence permet d'exclure la présence d'un hématome et de signe d'ischémie précoce étendue qui contre-indiquent l'administration du traitement thrombolytique. Les avantages du scanner cérébral sont sa simplicité d'utilisation, sa disponibilité et sa rapidité d'exécution dans une situation où chaque minute perdue réduit les chances de récupération neurologique, illustrée par l'aphorisme « time is brain ». Actuellement, l'administration du rt-PA, fondée sur le scanner cérébral et un délai d'installation des symptômes inférieur à 4,5 heures [3], s'est avéré fiable et reproductible. Malheureusement, et malgré les efforts des maillons de la chaîne de prise en charge des victimes d'une ischémie cérébrale, ce traitement reste limité à moins de 1% d'entre eux [4].

Depuis 10 ans, les progrès de l'IRM « multimodale » permettent d'estimer le tissu cérébral susceptible d'être sauvé par la recanalisation de l'artère occluse, et inversement, l'étendue de l'infarctus définitif en l'absence de recanalisation.

- La séquence de diffusion permet de mesurer le coefficient de diffusion (ADC) dont la diminution significative traduit la souffrance sévère voire la nécrose des cellules cérébrales.
- L'IRM de perfusion donne une estimation du débit sanguin cérébral (DSC), du volume sanguin cérébral (VSC) et du temps de transit moyen (TTM).
- Les séquences en écho de gradient permettent d'exclure, avec une excellente sensibilité, le diagnostic d'hémorragie.
- L'angiographie par IRM permet de rechercher la topographie de l'occlusion artérielle intracrânienne et son étiologie.

Ainsi, l'IRM cérébrale permet à l'heure actuelle :

- de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral avec une sensibilité de 83 à 90% contre 26 % pour le scanner cérébral [5, 6] et d'exclure le diagnostic d'hémorragie cérébrale avec une sensibilité proche de 100 %.
- de préciser l'étendue du territoire cérébral potentiellement détruit. En pratique, l'étendue de la lésion ischémique en diffusion est un des critères majeurs pour définir l'indication d'une hémicraniectomie urgente en cas d'infarctus sylvien malin
- d'estimer l'étendue de la pénombre ischémique susceptible d'être sauvée par la recanalisation de l'artère occluse révélée par l'angiographie IRM. Cette dernière propriété a ouvert la voie à plusieurs essais évaluant l'indication d'un traitement thrombolytique sur la base de la présence d'un mismatch au-delà du délai limite d'installation des symptômes recommandé pour ce traitement (lors du lancement de ces études le délai maximal autorisé était de 3 heures)[2]. La possibilité d'évaluer en temps réel l'étendue de la pénombre ischémique est un élément pertinent et informatif dans la prise en charge de l'infarctus cérébral.

Les études DEFUSE (Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution), EPITHET (Echoplanar imaging thrombolysis evaluation) ont montré pour la première fois, de façon consistante, que des patients porteurs d'une pénombre significative estimée par le mismatch pouvaient être (significativement) améliorés par la reperfusion induite par un traitement thrombolytique administré 3 à 6 heures après l'installation des symptômes.

L'ajustement des seuils (cf mismatch) utilisés en diffusion / perfusion et le développement de logiciels permettant une estimation automatique, quantitative et quasi instantanée du mismatch, ont été les deux progrès significatifs actuellement évalués dans des essais cliniques. Ceux-ci devraient permettre, dans un avenir proche, d'intégrer ces outils dans la prise en charge des patients victimes d'un infarctus cérébral.

L'utilisation de solutions logicielles pour traiter l'imagerie de perfusion fait appel à des consoles de post-traitement et des logiciels avec des algorithmes de calcul. Les recherches dirigées par le groupe « MRI Stroke » ont mis en évidence des écarts significatifs entre les différentes solutions logicielles proposées.

Dans le cadre de la téléimagerie, le développement des solutions logicielles de post-traitement d'image est en augmentation croissante.



## 2. L'imagerie de diffusion

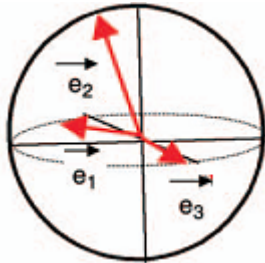
### 2.1. Phénomène de diffusion [7] :

L'imagerie de diffusion s'intéresse aux micromouvements (aléatoires, de type browniens) des molécules d'eau à l'intérieur des tissus. Dans l'organisme ces mouvements rencontrent différents obstacles (membranes cellulaires, protéines, macromolécules, fibres...), qui varient en fonction des tissus et de certaines modifications pathologiques.

On peut considérer que c'est principalement l'eau extracellulaire qui est explorée en imagerie de diffusion. L'imagerie de diffusion apporte une information indirecte sur la structure environnante de ces molécules d'eau.

Le déplacement des molécules d'eau peut se résumer à 2 types de mouvements que l'on va pouvoir différencier : diffusion isotrope ou anisotrope.

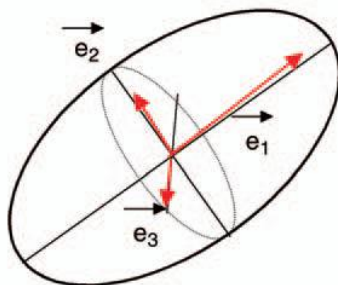
#### *Diffusion isotrope*



La diffusion des molécules est représentée par une sphère pour un voxel isotrope où les vecteurs sont identiques dans toutes les directions de l'espace.

$$e_1 = e_2 = e_3$$

#### *Diffusion anisotrope*



Certains tissus structurés constituent des obstacles qui orientent les mouvements des molécules d'eau préférentiellement dans une direction. La diffusion n'est restreinte que dans certaines directions de l'espace.

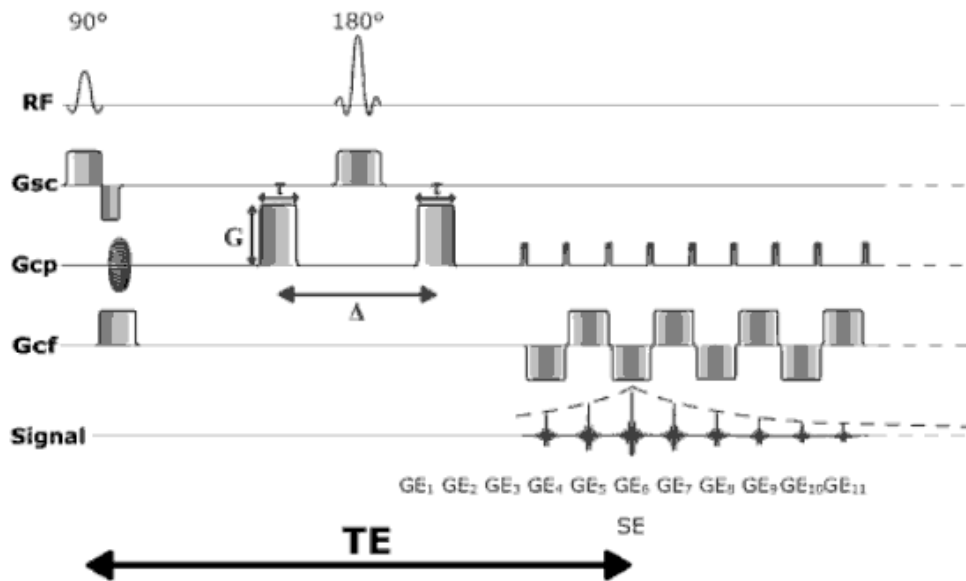
$$e_1 \neq e_2 \neq e_3$$

L'IRM de diffusion proprement dite vise à mettre en évidence les différences de mobilité des molécules d'eau, sans considération sur leur direction de déplacement.

L'IRM du tenseur de diffusion va quant à elle s'attacher à étudier les directions des mouvements des molécules d'eau, par exemple pour déterminer si elles diffusent dans toutes les directions ou pas (fraction d'anisotropie), ou pour essayer de donner la direction de diffusion privilégiée (ce qui peut être appliqué à la reconstitution indirecte du trajet des fibres nerveuses).

## 2.2. Principes physiques de l'imagerie de diffusion

L'objectif des séquences pondérées en diffusion est d'obtenir des images dont le contraste est influencé par les différences de mobilité des molécules d'eau. Ceci est réalisé en ajoutant des gradients de diffusion dans la phase préparatoire d'une séquence d'imagerie, le plus souvent de type SE-EPI (préparation écho de spin – imagerie ultra-rapide écho planar) pondérées  $T_2$ . Les gradients de diffusion sont intenses et symétriques par rapport à l'impulsion de  $180^\circ$  de rephasage :



[8]

$G$  : amplitude du gradient

$\delta$  : durée d'application

$\Delta$  : délai entre les deux gradients de diffusion

- les spins des molécules d'eau immobiles entre l'application des deux gradients sont déphasés par le premier gradient et rephasés par le second.
- les spins des molécules d'eau qui se sont déplacées, dans la direction des gradients durant le délai entre les deux applications de gradient, ne vont pas être rephasés par le deuxième gradient : ils se déphasent par rapport aux noyaux d'hydrogène des molécules d'eau immobiles.

Ainsi, grâce aux gradients de diffusion, l'atténuation du signal sera le reflet du mouvement des molécules d'eau. Elle sera fonction :

- de l'amplitude des gradients
- du temps d'application des gradients
- du coefficient de diffusion «  $D$  » qui est propre au milieu.

Pour une séquence comportant un seul écho, l'atténuation du signal pour un temps d'écho donné s'exprime selon la loi exponentielle suivante :

$$-b \cdot D$$

$$SA = e$$

« b » est appelé facteur d'atténuation. C'est une constante qui dépend des caractéristiques des gradients de diffusion selon la relation :

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot (\Delta - \delta/3) \text{ où } b \text{ s'exprime en s/ mm}^2$$

La pondération en diffusion d'une séquence dépend de la valeur du coefficient b. Plus b est élevé, plus la séquence est pondérée en diffusion. Ainsi, une pondération en diffusion plus importante peut être obtenue de plusieurs façons : augmentation de l'amplitude des gradients de diffusion (G), augmentation du temps de diffusion, c'est-à-dire de la durée d'application des gradients ( $\delta$ ) ou de l'intervalle entre les gradients ( $\Delta$ ). A noter que ( $\gamma$ ) est une valeur fixe appelée constante gyromagnétique des protons. Les valeurs du facteur d'atténuation b habituellement utilisées en clinique varient entre 300 et 1 200 s/ mm<sup>2</sup>.

L'avantage des gradients intenses est d'éviter d'avoir à recourir à un allongement des durées et de l'espacement des gradients qui imposeraient un TE encore plus long (sans que cela n'ôte la part de pondération T<sub>2</sub> dans le signal).

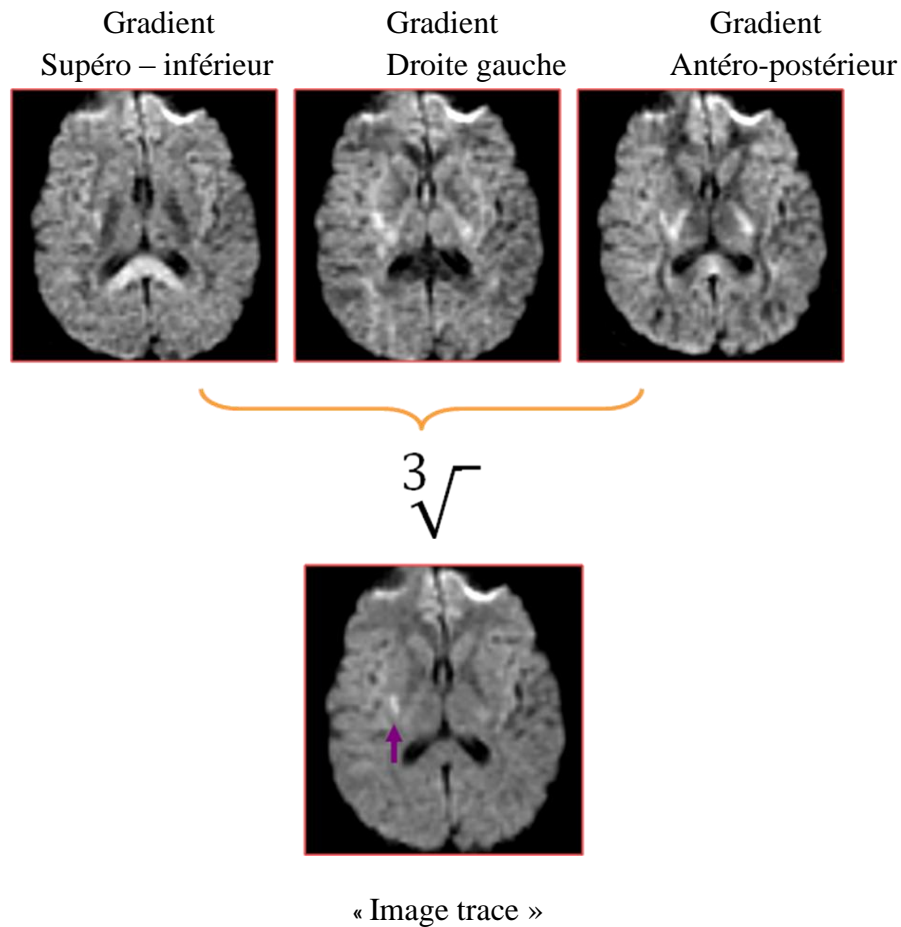
Cette technique permet de pondérer en diffusion une séquence d'imagerie quelconque. La séquence d'écho planar – écho de spin est en général préférée pour sa vitesse, ce qui limite les artéfacts de mouvements (macroscopiques).

Les méthodes d'acquisition parallèle permettent d'accroître la qualité des images de diffusion en réduisant la durée de la séquence, le TE et certains artéfacts.

### ***2.3. Pondération en diffusion***

Le degré de pondération en diffusion de la séquence, exprimé par le facteur b, dépend donc des caractéristiques des gradients de diffusion par la relation précitée.

La sensibilité de ces séquences étant limitée à la diffusion dans la direction des gradients, il est nécessaire de les répéter en appliquant les gradients de diffusion dans au moins 3 directions de l'espace. La magnitude de la diffusion calculée à partir des 3 images de diffusion ainsi obtenues donne l'image pondérée en diffusion globale ("image trace").



Obtention d'une image isotrope.

L'application sélective des gradients de diffusion dans une direction transversale (droite-gauche) étudie les mouvements de diffusion dans cette direction. Ainsi, le corps calleux est hypo-intense, car les mouvements de diffusion sont importants le long des fibres de substance blanche, orientées de droite à gauche.

Lors de l'application des gradients de diffusion dans un axe antéropostérieur, le corps calleux apparaîtra en hypersignal puisque les fibres myélinisées du corps calleux sont un obstacle à la diffusion, mesurée dans la direction antéropostérieure. Ces hypersignaux sont dus à l'orientation préférentielle des mouvements de diffusion dans l'espace, ou anisotropie, et ne sont pas présents sur toutes les images.

Le « moyennage » du signal de chacune des images permet d'obtenir une image, sans effet d'anisotropie, appelée image isotrope. Sur cette image, seuls persistent les hypersignaux présents sur les trois images, c'est-à-dire ceux qui sont dus à une diminution des mouvements de diffusion dans toutes les directions de l'espace.

Ici, la lésion ischémique récente (flèche) est visible sur l'image isotrope alors qu'elle était difficilement différenciable des hypersignaux d'anisotropie sur les images obtenues par application sélective des gradients de diffusion.

Comme les séquences de diffusion sont en fait des séquences pondérées  $T_2$  sensibilisées à la diffusion grâce aux gradients, le contraste de l'image de diffusion aura à la fois une composante de diffusion et une composante  $T_2$  dont il faudra prendre en compte dans l'interprétation. Notamment, un hypersignal en image de diffusion avec  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  peut correspondre à une restriction de la diffusion mais aussi à une lésion déjà en hypersignal  $T_2$  (effet de rémanence  $T_2$  ou  $T_2$ -shine-through).

L'interprétation des images pondérées en diffusion n'est pas toujours simple. En effet, le signal des images de diffusion dépend principalement de deux facteurs :

- le degré d'intensité en pondération  $T_2$ , et
- le degré de diffusion du milieu.

Un allongement du  $T_2$  peut donc se traduire par un hypersignal sur la séquence de diffusion sans pour autant qu'il existe de restriction de la diffusion : c'est l'effet de rémanence ou «  $T_2$ -shine-through ».

Inversement, l'effet  $T_2$  peut se traduire par un hyposignal sur la séquence de diffusion (effet «  $T_2$ -dark-through ») en cas de lésion hypo-intense en  $T_2$ , malgré une restriction de la diffusion.

Enfin, une lésion peut apparaître iso-intense sur l'image trace alors que la diffusion est modifiée. Cette situation se rencontre lorsqu'il se produit une balance entre la composante hyperintense liée à l'effet  $T_2$  et la chute du signal liée à une augmentation de la diffusion.

Ces différentes situations soulignent les pièges potentiels d'interprétation si l'analyse du signal est basée sur les seules images pondérées en diffusion. Ainsi, seul le calcul du coefficient de diffusion «  $D$  » permet de s'affranchir de cet « effet  $T_2$  » et d'obtenir une information « pure » sur la diffusion.

Cependant, le coefficient de diffusion est un paramètre quantitatif caractérisant la mobilité des molécules dans un liquide pur. Le terme ADC, ou « coefficient de diffusion apparent » est préféré lorsqu'on étudie les milieux biologiques.

## 2.4. Calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC)

Sur les images pondérées en diffusion, l'intensité du signal dépend non seulement des phénomènes de diffusion mais aussi des paramètres  $T_1$ ,  $T_2$  et de la densité protonique des tissus. À partir de deux images acquises avec des pondérations différentes (facteurs  $b$  différents), il est possible de calculer un coefficient apparent de diffusion, sur chaque voxel.

Quand les gradients  $G_1$  et  $G_2$  de diffusion sont appliqués, le signal de l'image devient :

$$S_1 = S_0 \exp(-b_1 D) \quad , \quad S_2 = S_0 \exp(-b_2 D)$$

$$\text{Le rapport } \frac{S_1}{S_2} = \frac{e^{-b_1 D}}{e^{-b_2 D}} \text{ et par conséquent } \ln(S_1/S_2) = D \cdot (b_2 - b_1). \text{ Ainsi}$$

$$\text{ADC} = \frac{\log\left(\frac{S_0}{S_1}\right)}{b_1 - b_0}$$

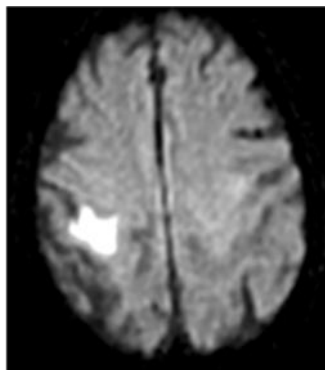
Il est donc possible de calculer  $D$ , ou coefficient apparent de diffusion (ADC).

Ce calcul voxel par voxel permet d'obtenir une cartographie du coefficient apparent de diffusion. L'imagerie de diffusion est une méthode quantitative qui permet de mesurer un véritable paramètre physique. Le calcul d'ADC permet de s'affranchir des conditions expérimentales puisqu'il ne dépend ni de la séquence utilisée, ni de l'amplitude du champ magnétique principal.

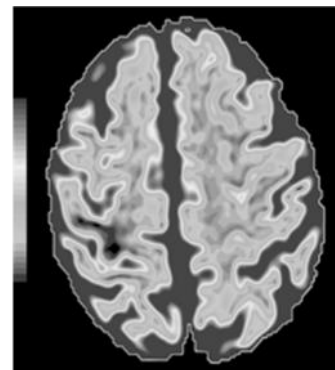
Il est ainsi possible théoriquement de comparer les résultats obtenus à des temps différents ou à partir d'imageurs différents [7]. Chez un patient donné, la valeur d'ADC d'une région du cerveau peut être comparée à des valeurs normales de sujets témoins. En pratique clinique, les cartes d'ADC sont en général analysées de façon qualitative. En effet, lorsque les variations d'ADC sont franches, elles sont visuellement apparentes sur les cartographies couleur ou en échelle de gris. Une analyse semi-quantitative permet de renseigner sur l'importance de ces variations. Le plus simple consiste à positionner une ou plusieurs régions d'intérêts sur la lésion et à comparer les valeurs par rapport à une zone saine en miroir, si la lésion est unilatérale ou à une zone saine homolatérale en cas de lésions bilatérales.



B0



B1000



ADC

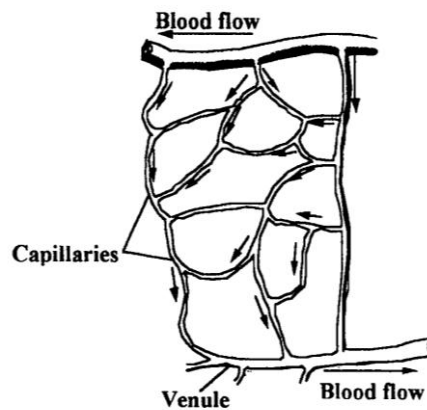
### 3. L'imagerie de perfusion

#### 3.1. Principe de l'imagerie de perfusion [9]

- L'angiographie par IRM et les séquences en temps de vol permettent une étude de la macro vascularisation de l'encéphale avec ou sans injection de produit de contraste. Elles donnent une imagerie anatomique des portions proximales des principales artères de l'encéphale.

- L'IRM de perfusion donne des informations sur la microcirculation capillaire des tissus. Les paramètres quantitatifs essentiels qu'elle évalue sont les volumes sanguins et des données temporelles (temps de transit, temps jusqu'au pic de contraste...).

L'objectif final de l'imagerie de perfusion est de mesurer, ou d'estimer, le débit sanguin cérébral, exprimé en ml/min/100g de tissu, qui correspond à la perfusion tissulaire (microcirculatoire) et non au débit des gros axes vasculaires.



La différenciation entre tissus perfusés et non perfusés repose sur l'utilisation d'un marqueur intra-vasculaire :

- *Soit exogène* : produit de contraste injecté non diffusible, ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique normale.
- *Soit endogène* : par saturation des noyaux d'hydrogène de l'eau de la circulation sanguine par application d'une impulsion de radiofréquence en amont de la région explorée.

Les complexes de gadolinium sont utilisés en IRM de perfusion pour leur effet de susceptibilité magnétique à haute concentration : les hétérogénéités de champ magnétique créées par la présence de l'agent de contraste dans les vaisseaux entraînent une diminution des temps de relaxation  $T_2$  et  $T_2^*$  des tissus environnants.

La diminution du signal enregistré lors du premier passage de l'agent paramagnétique dépend :

- de la concentration de l'agent de contraste dans le vaisseau, sans facteur de proportionnalité.
- du nombre et du diamètre des vaisseaux par unité de volume.
- du type de pondération du signal. Les séquences pondérées en  $T_2$  (ES-EPI) sont plus spécifiques du compartiment microvasculaire que les séquences pondérées en  $T_2^*$  (EG-EPI) qui prennent également en compte les vaisseaux de plus grande taille.

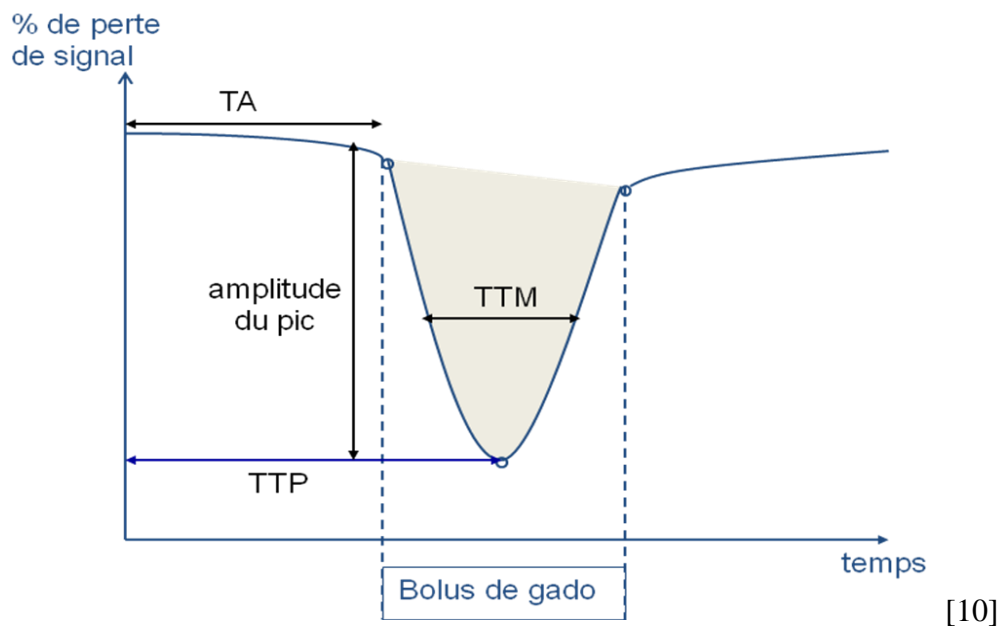
L'injection est faite avec un débit élevé pour délivrer une quantité d'agent de contraste le plus rapidement possible (et s'approcher au mieux de la notion de bolus, correspondant à une délivrance instantanée). Elle est concomitante à une acquisition dynamique par une séquence d'écho-planar (ES-EPI, EG-EPI) qui mesure le signal avant (ligne de base), pendant et après le premier passage du bolus.

Le post-traitement des courbes de signal permet d'extraire les paramètres de perfusion, représentés sous forme d'images paramétriques.

### **3.2. Paramètres mesurés**

- TA : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection.
- TTP (Time To Peak ; Temps jusqu'à la valeur crête) : temps correspondant au maximum de la variation de contraste.
- TTM (temps de transit moyen) : largeur à mi-hauteur.
- Amplitude du pic : pourcentage de perte d'intensité de signal maximale.
- VSCr (volume sanguin cérébral régional) : index de volume sanguin cérébral déterminé par l'aire sous la courbe de décroissance du signal
- DSCr (débit sanguin cérébral régional) : index de débit sanguin cérébral correspondant au rapport VSCr/TTM.





La précision de la mesure du DSC dépend :

- de la qualité du bolus (idéalement instantané)
- de la proximité du lieu d'injection (idéalement à proximité du parenchyme cérébral)
- de la régularité du flux
- de la distribution diffuse du traceur dans le compartiment vasculaire
- de l'absence de diffusion du traceur hors du compartiment vasculaire (intégrité de la barrière hémato-encéphalique)
- de l'absence d'artefact de recirculation
- de la précision des délimitations des zones d'intérêt.

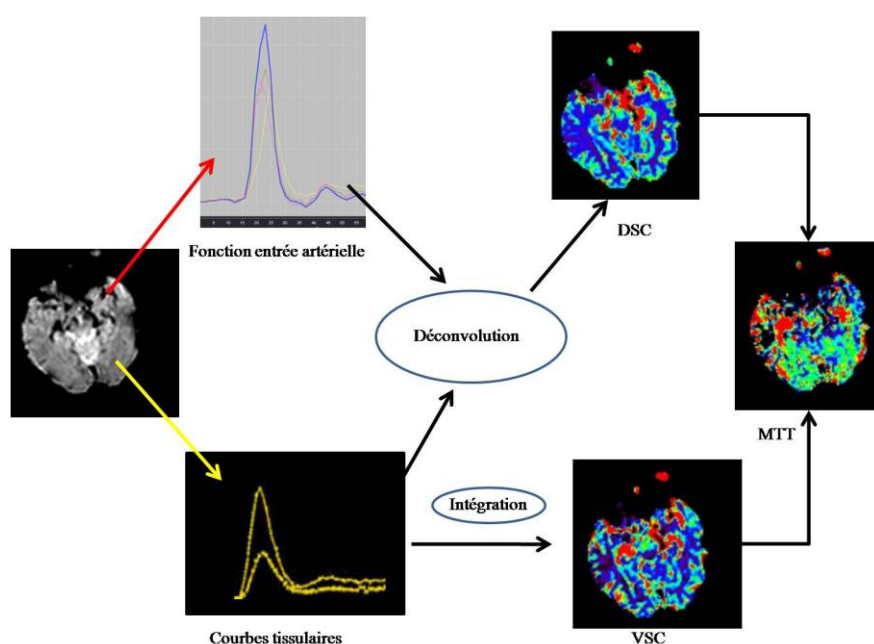
La théorie mathématique pour le calcul du volume est basée sur la conservation des masses qui suppose que la quantité d'agent de contraste injectée à l'entrée est la même que celle retrouvée à la sortie du système. Ainsi avec une quantité  $M$  de marqueur introduite, en réalisant des mesures de concentration  $[C]$ , on obtient le volume vasculaire du compartiment  $V$  par  $V = M / [C]$ . Même si le produit de contraste utilisé est considéré comme non diffusible durant le temps de la mesure et restant confiné dans l'espace intravasculaire, le déphasage qu'il produit par variation de susceptibilité magnétique dépasse la paroi vasculaire car celle-ci ne confine pas les effets magnétiques.

Ces éléments expliquent que l'on ne puisse obtenir un VSCr absolu et donc un DSCr absolu (calculé par le théorème  $DSCr = VSCr / TTM$ )

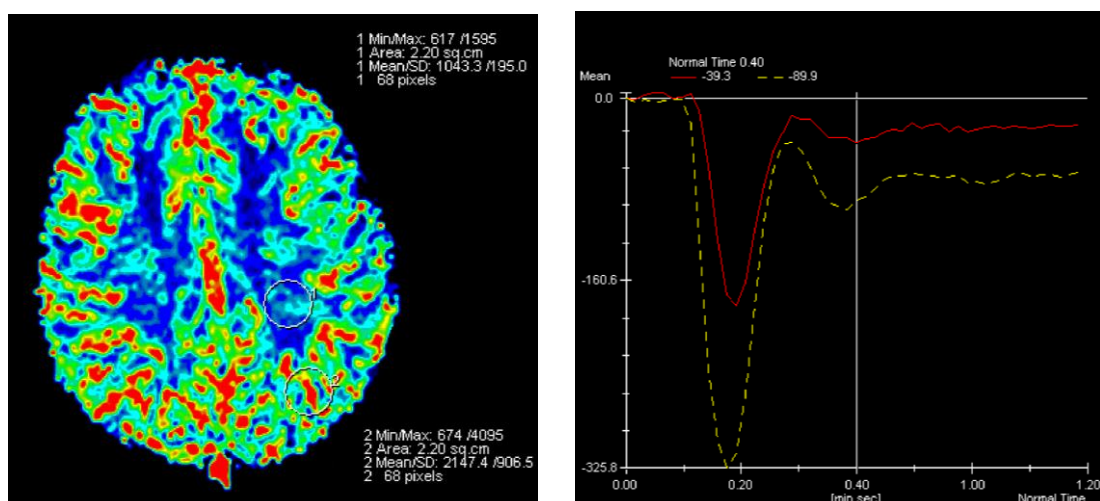
La mesure du VSCr implique l'utilisation de modèles théoriques et de logiciels de traitement des données IRM. Ces logiciels déterminent une courbe de valeurs relatives qui est alors ajustée, en excluant notamment les phénomènes de recirculation, par une fonction mathématique complexe de type « gamma fit ». À ce stade les 6 cartographies non quantitatives peuvent déjà être établies.

La courbe jusqu'à présent obtenue était en fait une convolution entre courbe tissulaire et courbe d'entrée du produit de contraste. Pour obtenir la vraie courbe tissulaire théorique (qui correspondrait à celle obtenue avec une introduction instantanée du produit de contraste), il est nécessaire de définir une fonction artérielle d'entrée (AIF ou arterial input function), puis de réaliser une déconvolution de la courbe obtenue par celle de l'AIF.

Une étude a montré que l'utilisation de l'AIF dans la mesure initiale de l'imagerie de perfusion était un facteur déterminant dans la mesure du volume hypoperfusé [11].



Ce schéma illustre l'obtention des cartographies DSCr et VSCr (et le calcul du MTT) par déconvolution de la fonction d'entrée artérielle et des courbes tissulaires.



Exemple de perfusion dans le cadre de la pathologie vasculaire ischémique. On note une réduction nette du TTP, du MTT, du VSCr et du DSCr dans la région d'intérêt ischémique (courbe rouge) comparativement à la région d'intérêt saine (courbe jaune).

### ***3.3. Optimisation de la perfusion [8].***

La qualité de l'imagerie de perfusion est sensible à de multiples facteurs :

- La durée totale de l'acquisition doit comprendre suffisamment d'images de référence avant injection, et englober le premier passage du bolus dans l'ensemble du volume, sans être trop longue (recirculation).
- Le bolus doit être injecté le plus rapidement possible. Une forte concentration du produit de contraste provoque une baisse du signal plus significative. Il faut donc tenir compte de la qualité de l'abord veineux, du débit d'injection et de l'hémodynamique du patient.
- Les mouvements du patient doivent être évités car ils seront source d'erreur de calcul des images paramétriques.
- Le choix du type de séquence (EG-EPI / ES-EPI) a un retentissement sur le rapport signal/bruit (meilleur en EG-EPI) et la sensibilité à la microvascularisation (meilleure en ES-EPI), et ce d'autant que le TE augmente, au détriment du rapport signal/bruit [12].
- Les complexes de Gadolinium ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Dans les conditions pathologiques où cette dernière est rompue, il y a une extravasation du produit de contraste qui réduit le  $T_1$  des tissus et contamine le signal de perfusion, d'où un risque de sous-estimation du volume sanguin cérébral. En particulier, une augmentation du signal au-dessus de la ligne de base après le premier passage du produit de [contraste](#), ne sera pas prise en compte par une modélisation par courbe gamma.

## 4. AVC et thrombolyse [13]

### 4.1. *Physiopathologie de l'ischémie cérébrale [14]*

Le débit sanguin cérébral est en moyenne de 50 ml/mn/100g de tissu cérébral chez l'adulte.

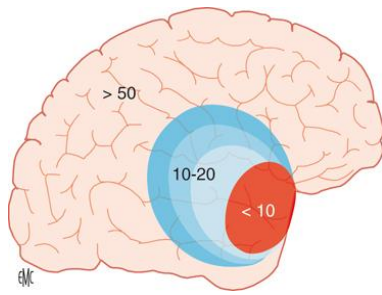
La consommation d'oxygène diffère cependant entre la substance blanche et la substance grise avec pour la substance grise un débit de 80 ml/mn/100g et pour la substance blanche un débit de 20 ml/mn/100g.

En situation physiologique, ce débit varie parallèlement à l'état de dilatation ou de contraction des artères cérébrales qui diffèrent selon l'âge et l'existence ou non de pathologies comme le diabète et l'hypertension artérielle (HTA). Elles dépendent par ailleurs de nombreux mécanismes, tels la libération de molécules vasodilatatrices comme le NO ou vasoconstrictrices comme l'endothéline, ou encore l'activation de canaux potassiques situés au sein des cellules musculaires lisses vasculaires.

L'infarctus cérébral est la résultante de la diminution puis de l'arrêt de la perfusion du tissu cérébral et du dépassement des capacités de ces systèmes de suppléance. A l'échelon individuel, la gravité de l'expression clinique d'une occlusion artérielle sera donc fortement dépendante de la qualité des réseaux anastomotiques d'une part et, d'autre part des capacités d'autorégulation du débit sanguin cérébral. De tels mécanismes de protection sont mis en œuvre dès que le débit sanguin cérébral est inférieur à 50 ml/mn/100g de tissu cérébral. Si ce débit atteint des valeurs de l'ordre de 20 ml/mn/100g de tissu cérébral, le métabolisme cellulaire est altéré ; des symptômes neurologiques peuvent alors apparaître, et des anomalies des tracés électro-encéphalographiques et des potentiels évoqués ainsi que des modifications morphologiques en IRM sont constatées.

Entre 15 et 20 ml/mn/100g de tissu, la zone d'oligémie maximale tolérée est atteinte. On parle alors de zone de pénombre ischémique. A l'électro-encéphalogramme, on note un silence électrique complet, réversible à condition que le flux artériel soit rétabli. En IRM, la différence entre les anomalies observées sur les séquences de diffusion et celles observées sur les séquences de perfusion est représentative de cette zone de pénombre aussi appelée « mismatch »

Si cet état d'oligémie se prolonge plus de quelques dizaines de minutes, on passe au stade de nécrose tissulaire. La nécrose survient aussi lorsque le débit sanguin cérébral est maintenu plus de 3 minutes à moins de 10 ml/mn/100g de tissu cérébral.



[15] Infarctus cérébral aigu et pénombre ischémique. Le profil du débit sanguin cérébral (DSC) dans l'ischémie aiguë suit un gradient croissant depuis la zone centrale, ou noyau (rouge), jusqu'à la pénombre ischémique (bleu), puis au parenchyme normalement perfusé (rose). Le parenchyme en pénombre est structurellement intact, mais présente des altérations fonctionnelles potentiellement réversibles après recanalisation précoce. Les chiffres indiquent les valeurs de DSC pour chaque zone en ml/100g/min.

## 4.2. *Thrombolyse et TDM.*

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) des traitements fibrinolytiques est récente en France (2005), plus ancienne aux USA et au Canada[14].

La sensibilité du TDM dans la détection des hémorragies intra-cérébrales est élevée, proche de 100%. Par contre la sensibilité du TDM dans le diagnostic des lésions ischémiques est faible (26%) [5].

Une revue de 17 essais cliniques (ECASS, ATLANTIS, NINDS...) [16, 17] suggère que la thrombolyse, bien qu'associée à un risque majoré d'hémorragie intra-cérébrale symptomatique, augmente la proportion des survivants et réduit la proportion des patients dépendants. L'essai le plus convainquant est le "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS).

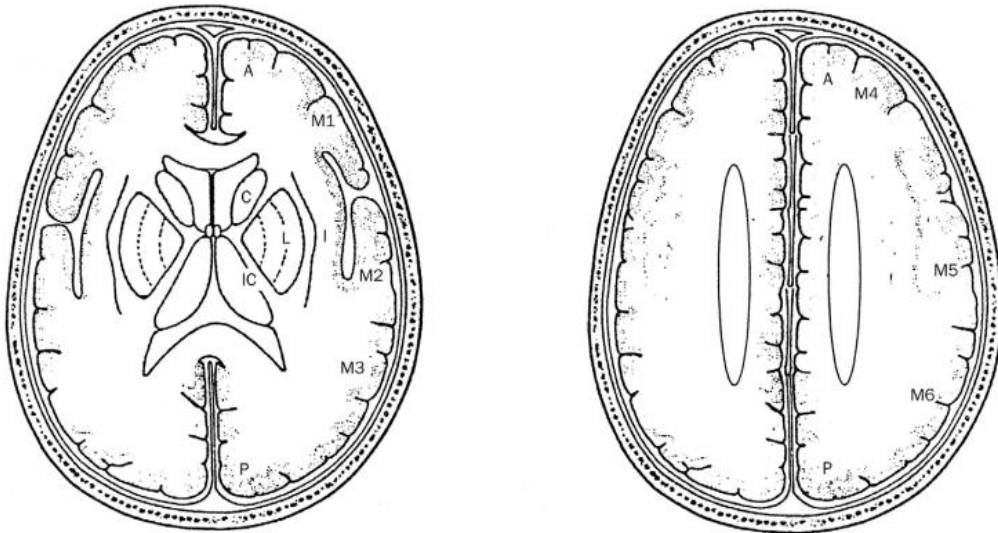
- **TDM sans injection de produit de contraste.**

L'essai "European Cooperative Acute Stroke Study" (ECASS) met en évidence l'importance des signes précoces d'ischémie en TDM pour identifier les candidats potentiels à la thrombolyse [18]. Les patients étaient éligibles à la thrombolyse seulement si les signes d'ischémie précoce étaient inférieurs à un tiers du territoire de l'artère sylvienne.

A l'heure actuelle les critères de thrombolyse sont basés sur le score ASPECT [16] (Alberta Stroke Program Early CT Score) qui recherche des signes TDM d'ischémie précoce dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne permettant d'établir un risque :

ASPECTS = 10 : TDM cérébral normal

ASPECTS  $\leq$  7 : majoration du risque hémorragique liée à une atteinte du territoire de l'ACM > 1/3



*The Lancet, Volume 355, Issue 9221, 17 June 2000, Page 2170*

L'ASPECTS étudiée:

A : circulation antérieure

P : circulation postérieure

C : noyau codé

L : noyau lenticulaire

IC : capsule interne

I : ruban insulaire

M1 : cortex antérieur du territoire de l'ACM

M2 : cortex latéral du territoire de l'ACM

M3 : cortex postérieur du territoire de l'ACM

M4, M5, et M6 sont les territoires antérieur, latéral, et postérieur de l'ACM juste au-dessus de M1, M2, et M3

3 points sont alloués aux structures profondes (C, L et IC). 7 points sont alloués au cortex vascularisé par l'ACM (ruban insulaire, M1, M2, M3, M4, M5 et M6).

Initialement le délai entre le début des symptômes et la possibilité de thrombolyse était de 3h. Actuellement, l'administration du rt-PA fondée sur le scanner cérébral et un délai d'installation des symptômes inférieur à 4,5 heures [3] s'est avéré fiable et reproductible.

### • TDM de perfusion.

L'angioscanner de perfusion est une alternative à l'IRM, compte tenu de son caractère non invasif. Le protocole inclut :

- scanner sans produit de contraste pour éliminer l'hémorragie et les autres diagnostics différentiels.
- scanner de perfusion couplé à un angioscanner des vaisseaux cervico-encéphaliques.

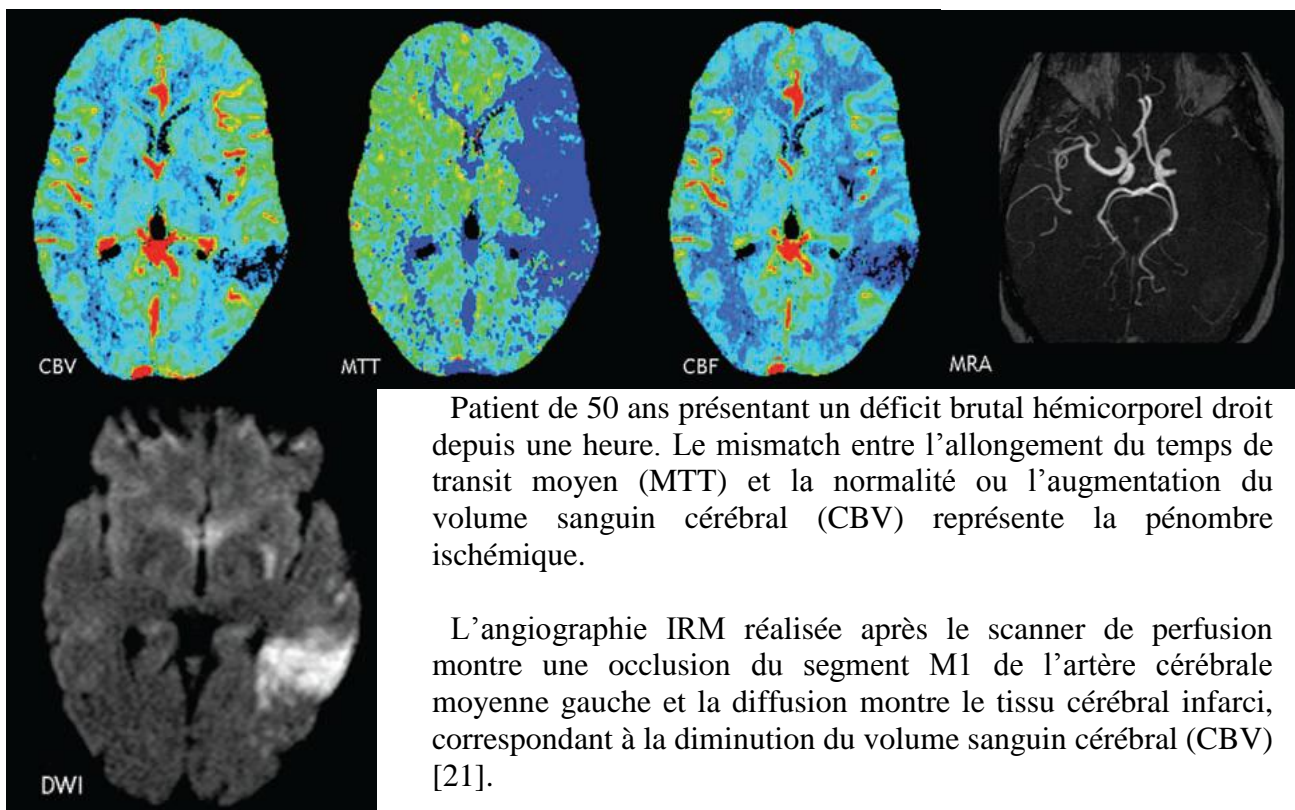
A partir de la perfusion native sont extraites plusieurs cartographies évaluant le débit sanguin cérébral (DSC), le volume sanguin cérébral (VSC), le « time to peak » (TTP) et le temps de transit moyen (MTT).

Plusieurs articles - Wintermark [19, 20], Leiva Salinas [21] - s'accordent sur les paramètres à prendre en compte pour l'étude de l'imagerie de perfusion. Les cartographies essentielles pour l'évaluation de l'infarctus et de la pénombre ischémique sont celles du temps de transit moyen (MTT) et du volume sanguin cérébral (VSC).

En pratique courante [21]:

L'infarctus est défini par un volume sanguin cérébral VSC < 2,0ml/100g.

La pénombre ischémique est définie par la normalité ou l'augmentation du volume sanguin cérébral VSC (par vasodilatation compensatrice) et un temps de transit moyen relatif MTT allongé de 145% par rapport au côté sain controlatéral.



Dans une étude réalisée sur une cohorte de 314 patients présentant un AVC aigu, Bivard [22] s'est attaché à déterminer s'il pouvait optimiser les paramètres de perfusion en scanner.

Il a réalisé une co-registation du scanner de perfusion et de l'IRM. Le scanner était réalisé dans les 6 heures suivant le début de l'ischémie et l'IRM comprenait une diffusion à 24h. Il ressort de cette étude que le débit sanguin cérébral relatif < 40% (par rapport au côté sain controlatéral) est le meilleur paramètre pour définir l'infarctus et un retard de temps relatif > 2 sec pour définir la pénombre.

Le retard de temps relatif est un paramètre calculé par le logiciel commercial (Softxare MISTar®) utilisé dans l'étude. Ce paramètre, apparenté au Tmax, nécessite cependant d'être évalué.



### 4.3. Thrombolyse et IRM morphologique

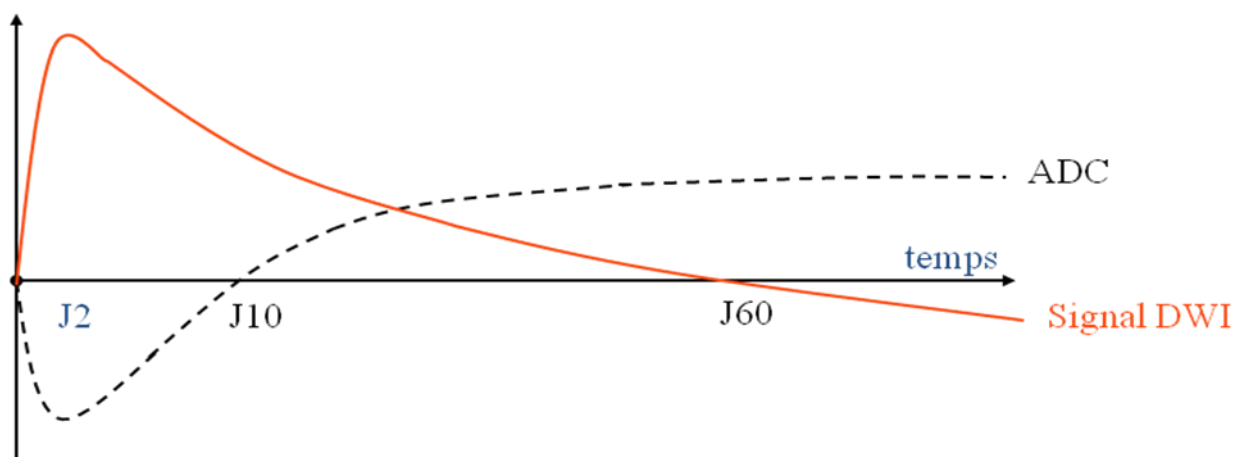
#### ➤ Séquence FLAIR :

L'hypersignal en Flair consécutif à une ischémie cérébrale apparaît classiquement entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure après le début de l'ischémie [23].

L'hypersignal en diffusion et la modification de l'ADC consécutifs à une ischémie cérébrale apparaissent précocement après le début de l'ischémie, dès la première heure [7, 24].

Le couple Diffusion (ADC) / FLAIR peut-il être utilisé pour dater l'infarctus cérébral aigu en IRM ? En effet, il faut que l'heure du début de la symptomatologie neurologique soit connue pour qu'un patient soit éligible au traitement thrombolytique [25]. Qu'en est-il par exemple des AVC du réveil ?

#### *Evolution du signal en diffusion et ADC lors de l'AVC aigu :*



La positivité précoce de la diffusion et de l'ADC ne permettent pas de faire la différence entre les groupes [0-3h] et [3-6h] [24]

#### *Evolution du signal FLAIR lors de l'AVC aigu : résultats de trois études*

Etude réalisée par C.Oppenheim : étude rétrospective sur 75 patients consécutifs présentant un infarctus cérébral avec horaire de début connu

- IRM (FLAIR et Diffusion) dans les 12h
- 3 Groupes: 1 [0-3h] ; 2 [3-6h] et 3 [6-12h]

Dans les conclusions de cette étude, le FLAIR apparaît plus fiable que la diffusion et l'ADC seuls pour estimer l'âge de l'infarctus en permettant une séparation des groupes [0-3h] et [6-12h]. L'analyse est difficile pour le groupe [3-6h].



Etude réalisée par Ebinger : étude rétrospective sur 94 patients consécutifs présentant un infarctus cérébral avec horaire de début connu [26].

- Patients thrombolysés sur un délai < 3h.
- Séquences FLAIR réalisées à H0 mais non utilisées pour l'interprétation.
- La lecture à postériori des séquences FLAIR a montré que certains patients avaient des hypersignaux FLAIR superposables aux anomalies de signal en diffusion.

L'hypersignal FLAIR ne peut donc selon cette étude être utilisé pour la datation de l'AVC aigu.

Dans cette étude, le FLAIR n'était donc pas fiable pour la datation des lésions.

Cependant, il en ressort que la probabilité que l'ischémie soit inférieure à 4,5 heures avec un FLAIR négatif est de 93%. La probabilité que l'ischémie soit supérieure à 4,5 heures avec un FLAIR positif est de 41%.

La négativité du FLAIR est donc plus en faveur d'une lésion ischémique à 4,5 heures.

Etude réalisée par Thomalla : étude multicentrique prospective sur une cohorte de 543 patients [27]. Avant 4,5 heures, la positivité de la diffusion en association avec la négativité du FLAIR étaient retrouvées chez 83% des patients.

A l'heure actuelle, dans la pratique clinique courante, il est admis que le couple diffusion positive / FLAIR négatif encourage la thrombolyse, notamment pour les patients dont l'heure de début de la symptomatologie n'est pas connu.

Par ailleurs, la superposition d'un hypersignal en FLAIR et en diffusion est associée à un risque augmenté d'hémorragie intra – cérébrale après thrombolyse [28].

### ➤ *Séquence T2\* :*

Sensibilité de 100% dans le diagnostic des hémorragies intra-cérébrales [5].

Les micro-bleeds se retrouvent dans 16 à 18% des AVC ischémiques. Les micro-bleeds n'augmentent pas de manière significative le risque d'hémorragie intra-cérébrale symptomatique [29].

L'étude BRAZIL [30] a étudié une population de 570 patients thrombolysés afin d'évaluer le risque d'hémorragie secondaire symptomatique après thrombolyse chez des patients présentant des microbleeds. Les données ne mettent pas en évidence de majoration du risque d'hémorragie secondaire attribuable aux microbleeds. Aucune conclusion ne peut être tirée pour les patients porteurs de multiples microbleeds (>5) compte tenu des effectifs (6 patients). Il n'y a pas, à l'heure actuelle d'étude permettant d'avoir un seuil pour l'éligibilité des patients porteurs de nombreux microbleeds à la thrombolyse.

#### **4.4. Thrombolyse et diffusion**

Il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle quant à d'éventuelles valeurs seuils pour déterminer les candidats à la thrombolyse.

##### **➤ Volume en diffusion.**

Le volume seuil dépend des études mais actuellement, on retient qu'un volume lésionnel en diffusion  $\geq 100\text{ml}$  est corrélé à un risque d'hémorragie symptomatique intra-cérébrale de 16,1% [31, 32]

##### **➤ Valeur du coefficient apparent de diffusion.**

Nous avons vu dans le chapitre « L'imagerie de diffusion » que c'est une méthode quantitative qui permet de mesurer un véritable paramètre physique. Le calcul d'ADC permet de s'affranchir des conditions expérimentales puisqu'il ne dépend ni de la séquence utilisée, ni de l'amplitude du champ magnétique principal.

La valeur moyenne de l'ADC du parenchyme cérébral sain (substance grise et blanche confondues) est de  $0,740 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  avec une déviation standard de 0,031. Il apparaît que l'ADC varie de façon significative selon la région explorée de  $0,700 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  en centre ovale et en hémisphère cérébelleux à  $0,790 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  dans le thalamus. Il n'y avait pas de différence de valeur de l'ADC entre les régions symétriques droites et gauches [9].

Dans la littérature [33, 34], les mesures moyennes d'ADC de la zone ischémisée à la phase précoce sont variables : de  $0,495 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [33] à  $0,626 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [34].

Une étude récente a montré qu'une valeur d'ADC au sein de la zone lésionnelle  $\leq 0,550 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  était corrélée à un risque significatif d'hémorragie symptomatique intra-cérébrale [35]. L'essai DEFUSE [36] a établi qu'une valeur d'ADC de  $0,615 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  était le seuil optimal pour distinguer les lésions réversibles en diffusion des lésions irréversibles après thrombolyse précoce avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%.

Une étude [37] a montré cependant que dans le cadre de la reperfusion, une seule évaluation initiale de l'ADC ne pouvait prédire le devenir des tissus. Dans cette étude, des régions avec des restrictions d'ADC similaires dans les 3 heures après le début des symptômes ont présentées des évolutions différentes avec un risque d'infarctissement dépendant à la fois du temps et de la reperfusion des tissus. Ces éléments montrent qu'une seule mesure de l'ADC à un temps « T » ne peut prédire le devenir des tissus.

➤ **Adapter le score ASPECT à la diffusion.**

Dans une étude prospective multicentrique [38] incluant 217 patients traités par thrombolyse intraveineuse, ayant une diffusion avant traitement, l'ASPECTS en diffusion a été divisé en 2 scores de [0 à 7] et de [8 à 10].

Les patients ont été répartis en 3 groupes équivalents : score de [0 à 5], [5 à 7] et [8 à 10]

Les résultats de cette étude montrent

- que le score ASPECT est étroitement corrélé au volume lésionnel en diffusion.
- Que ce score est fiable et reproductible en inter-observateur.
- La majoration du risque hémorragique est de 20% dans le groupe [0 à 5], 10% dans le groupe [5 à 7] et 2,6% dans le groupe [8 à 10].

Le score ASPECT en diffusion peut donc constituer à lui seul un facteur pronostic indépendant de risque d'hémorragie symptomatique intra-cérébrale post-thrombolyse.

Le risque d'hémorragie intra-cérébrale, les séquelles fonctionnelles et la mortalité à 3 mois de l'AVC (appréciée par l'échelle de Rankin modifiée (mRS)) ont été évalués dans une autre étude multicentrique [39] sur 10 centres incluant 477 patients.

L'ASPECTS  $\geq 7$  était associé à un score mRS de 0 à 2.

L'ASPECTS  $\leq 4$  était associé à une mortalité majorée.

L'ASPECTS  $\leq 5$  était associé à un risque hémorragique majoré dans les 36 premières heures.

La comparaison du score ASPECT entre scanner et IRM a été réalisée dans plusieurs études.

En 2005, Barber [40] compare l'ASPECTS en tomodensitométrie et en diffusion sur 100 patients consécutifs. Le score ASPECT en IRM est plus sensible et en moyenne plus bas que l'ASPECTS TDM. Cependant, l'IRM était réalisée en moyenne 102 minutes après le TDM.

L'étude la plus récente [41], sur une cohorte de 360 patients montre que l'ASPECTS en diffusion est en moyenne coté un point de moins que l'ASPECTS tomodensitométrique correspondant pour les AVC à 3 heures du début de la symptomatologie. Dans cette étude, le temps moyen entre la réalisation du TDM et de l'IRM était de 19 minutes.

Ces deux études concordent et montrent que le score ASPECT en IRM est plus sensible et en moyenne coté plus bas que celui en TDM.

## **4.5. *Thrombolyse, perfusion et concept de mismatch.***

### **4.5.1 Théorie classique**

Le concept de mismatch pour la sélection des patients éligibles à la thrombolyse intraveineuse [42] a été introduit lors de plusieurs séries de cas entre les années 1990 et 2000 [43] suivit par de larges séries internationales les 8 dernières années.

Le mismatch correspond à la discordance entre le volume lésionnel en diffusion et le volume hypoperfusé. L'association des séquences de perfusion aux séquences de diffusion apprécie l'étendue de la pénombre ischémique.

Dans de nombreuses études [44], une discordance du rapport entre la perfusion et la diffusion de 1.2 a été largement acceptée (de façon arbitraire) comme indicateur de pénombre en IRM. Il s'agit d'études randomisées (Butcher et al, 2005; Hacke et al, 2005; Furlan et al, 2006) ou non (Schellinger et al, 2000; Parsons et al, 2002). D'autres études ont défini un mismatch  $>1.0$  (Darby et al, 1999; Neumann-Haefelin et al, 1999).

Une méta-analyse [45] regroupant les études DIAS, DIAS II, DEDAS, DEFUSE, et EPITHET comportant un total de 502 mismatch s'est intéressée aux critères permettant de déterminer ce dernier. Cette méta-analyse met en évidence que les critères de mismatch nécessitent une optimisation. Une analyse retrospective de l'étude DEFUSE montre une plus grande sensibilité et spécificité du mismatch avec un ratio à 2,6.

L'étude DEFUSE a établi des critères de prédiction d'une bonne réponse clinique en imagerie après thrombolyse intraveineuse aussi appelé « target Mismatch »:

- Mismatch = Perfusion / diffusion  $\geq 1,8$  et
- Volume diffusion  $< 70$  ml et
- Volume perfusion  $< 100$  ml

La bonne récupération clinique est définie par un NIHSS  $\leq 1$  ou une amélioration du NIHSS  $\geq 8$  points à J-30 de l'épisode ischémique.

L'étude DEFUSE 2 [46], basée sur les critères du « target mismatch » de l'étude DEFUSE, inclue les patients inéligibles à la thrombolyse intraveineuse ou ne répondant pas à ce traitement.

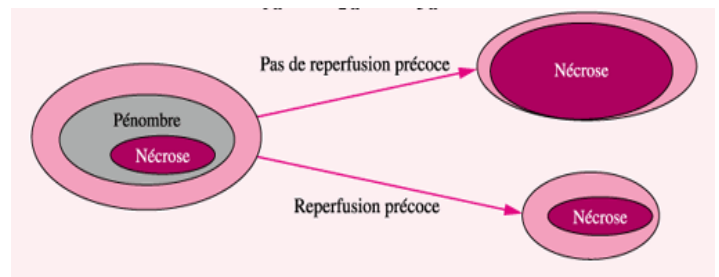
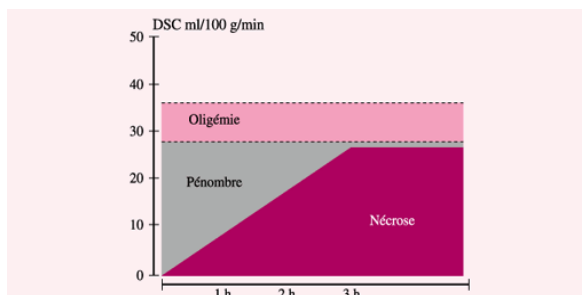
Une IRM était réalisée avant la douzième heure post-AVC avant de réaliser une thrombectomie endovasculaire. L'étude DEFUSE 2 a montré un bénéfice de la reperfusion même au-delà de 6 heures et une réduction de croissance de l'infarctus après reperfusion.

Le post-traitement idéal de l'imagerie de perfusion permettrait avec des valeurs absolues de débit sanguin cérébral et des cartographies de perfusion d'indiquer la pénombre. Toutefois, les valeurs absolues de débit sanguin cérébral ne peuvent pas être produites à partir de perfusion de contraste dynamique, et aucun consensus n'a été établi concernant les algorithmes et la valeur seuil de discordance de volume pour la perfusion optimale.

Au sein d'une zone d'ischémie, on oppose schématiquement deux zones :

- le centre lésionnel dans lequel les lésions sont irréversibles
- la périphérie ou zone de « pénombre » ischémique dans laquelle les lésions sont potentiellement réversibles en cas de revascularisation artérielle rapide.

Le centre de la lésion, dans lequel l'ischémie est la plus sévère, apparaît en hypersignal sur les images pondérées en diffusion et traduit une baisse importante de l'ADC. La périphérie lésionnelle, ou zone de pénombre ischémique, a des valeurs d'ADC normales ou subnormales, et apparaît normale ou très discrètement hyperintense sur les images de diffusion. On peut donc schématiquement rapprocher la zone d'hypersignal visible sur la séquence pondérée en diffusion de la zone d'ischémie irréversible, bien que certains hypersignaux les plus périphériques puissent être réversibles en cas de recanalisation rapide [47]. La zone de pénombre ischémique, ou zone d'ischémie potentiellement réversible, se situe habituellement en périphérie de la zone d'hypersignal visible en diffusion et apparaît normale sur ces séquences. C'est la raison pour laquelle on complète l'examen par une séquence de perfusion afin de déterminer le risque évolutif des lésions ischémiques.



[48]

Les paramètres de perfusion habituellement calculés en urgence apportent des informations semi quantitatives. Des mesures plus précises, c'est-à-dire quantitatives, du débit sanguin cérébral au sein de la pénombre ischémique permettraient de mieux définir les zones à risque d'ischémie.

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

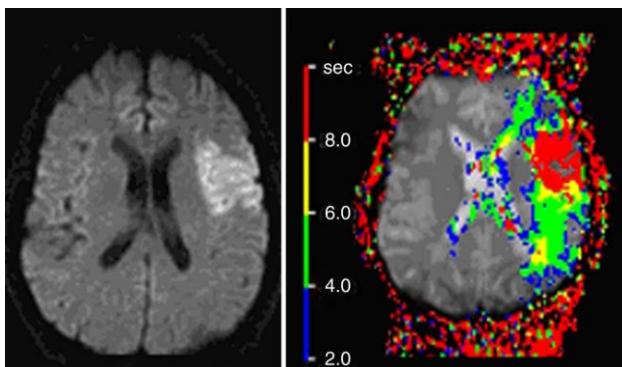


Illustration du mismatch : Le volume hypoperfusé (cartographie de perfusion à droite) correspondant à la zone de pénombre ischémique est plus étendu que la zone lésionnelle (Imagerie de diffusion à gauche).[49]

## 4.5.2 Autres théories physiopathologiques.

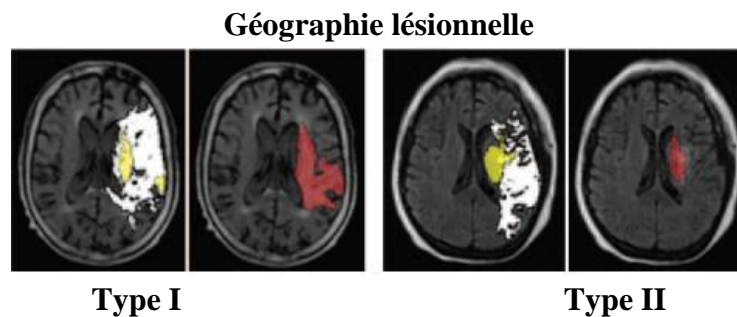
### a. Géographie diffusion / perfusion

Face à la représentation classique qui considère que la zone de pénombre en IRM se situe autour de la zone d'ischémie, Olivot s'est intéressé à la géographie, la structure et l'évolution des lésions en imagerie de diffusion et de perfusion [50].

Dans cette étude,

- Pour 30% des patients le concept classique de région centrale avec restriction de diffusion entourée d'une pénombre ischémique était vérifié.
- Pour 70% des patients étaient retrouvées de multiples et discrètes régions de restriction de la diffusion qui ne se superposaient pas aux lésions retrouvées en perfusion.

Il a alors déterminé 2 groupes en fonctions des schémas de superposition lésionnelle entre diffusion et perfusion.

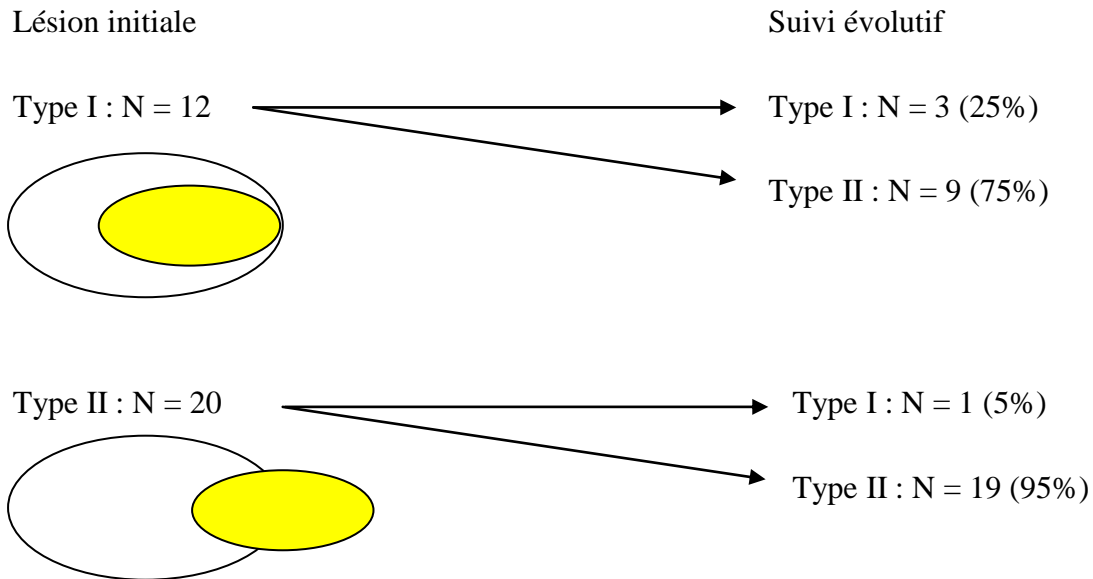


Ces cartographies représentent les anomalies de diffusion (en jaune) et de perfusion (en blanc) appliquées sur une séquence FLAIR sur la première image. La deuxième image représente le mismatch (en rouge) appliqué également sur la séquence FLAIR.

Type 1 : chevauchement diffusion / perfusion  $> 50\%$ . Les anomalies de signal en diffusion (jaune) et les anomalies de perfusion (blanc) se superposent sur plus de 50% (mismatch rouge)

Type 2 : chevauchement diffusion / perfusion  $\leq 50\%$ . Les anomalies de signal en diffusion (jaune) et les anomalies de perfusion (blanc) se superposent sur moins de 50% (mismatch rouge)

## Evolution de la géographie lésionnelle



Le type géographique I (chevauchement diffusion / perfusion  $> 50\%$ ) a une tendance à évoluer vers un type géographique de type II (chevauchement diffusion / perfusion  $\leq 50\%$ ) alors que le type géographique II ne présente pas de modification significative de sa géographie dans le temps.

La géographie de type 2 pourrait être liée à une migration et / ou une fragmentation spontanée du thrombus.

Dans cette étude, le type géographique II était associé à une réversibilité des lésions en diffusion après thrombolyse. Ces considérations mettent en avant que les lésions en diffusion ne sont pas systématiquement des lésions irréversibles et que des lésions en diffusion non entourées d'une hypoperfusion constituent un important secteur de pénombre ischémique.

### b. Le « mismatch caché ».

Dans la théorie classique du mismatch, la pénombre ischémique représente le tissu cérébral à risque d'infarctissement. Le volume de l'infarctus final ne peut donc être supérieur à la pénombre. Or, dans certains cas, le volume final de l'infarctus dépasse le volume initial du mismatch [51].

Le calcul classique du mismatch est basé sur l'hypothèse que le noyau d'infarctus est toujours ancré dans le tissu ischémique récupérable. Cependant, le caractère dynamique de l'AVC peut être responsable d'une discordance entre le noyau infarcté central et la pénombre ischémique annulaire notamment dans le cadre de la reperfusion.

En effet, si les lésions de diffusion et de perfusion ne se superposent pas, ils ne peuvent plus être soustraits.

De cette expérience, Henry.K en a tiré la théorie d'un « mismatch caché » non détectable et montre dans son étude qu'une co-registation de l'imagerie de diffusion et de perfusion avec une imagerie morphologique permettrait mieux d'apprécier le volume lésionnel final.

#### c. Le mismatch « clinique »

Le mismatch « clinique » [52] s'appuie sur l'hypothèse qu'un déficit neurologique plus important que ne le laisse présager la taille de la lésion en diffusion, suggère la présence d'une pénombre ischémique. Testé dans l'étude DEFUSE, le mismatch clinique s'est avéré incapable de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une reperfusion aiguë.

#### d. Le mismatch « vasculaire »

Le mismatch « vasculaire » [53] compare le volume de la lésion en diffusion avec la présence et la topographie de l'occlusion artérielle correspondante. Plus complexe mais plus précise cette étude permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une reperfusion / recanalisation dans DEFUSE. Cette approche combinée incluant une occlusion vasculaire et une lésion ischémique de taille modérée en IRM ou sur le scanner cérébral a été choisie pour la nouvelle étude DIAS-3.

Une partie de notre étude s'est intéressée au mismatch et notamment à sa reproductibilité avec des traitements différents de l'imagerie de perfusion.



#### 4.6. *Quels paramètres de perfusion prendre en compte?*

➤ **Le Tmax** : le Tmax correspond à la déconvolution du temps d'arrivée du produit de contraste (TA) avec la fonction d'entrée artérielle (AIF).

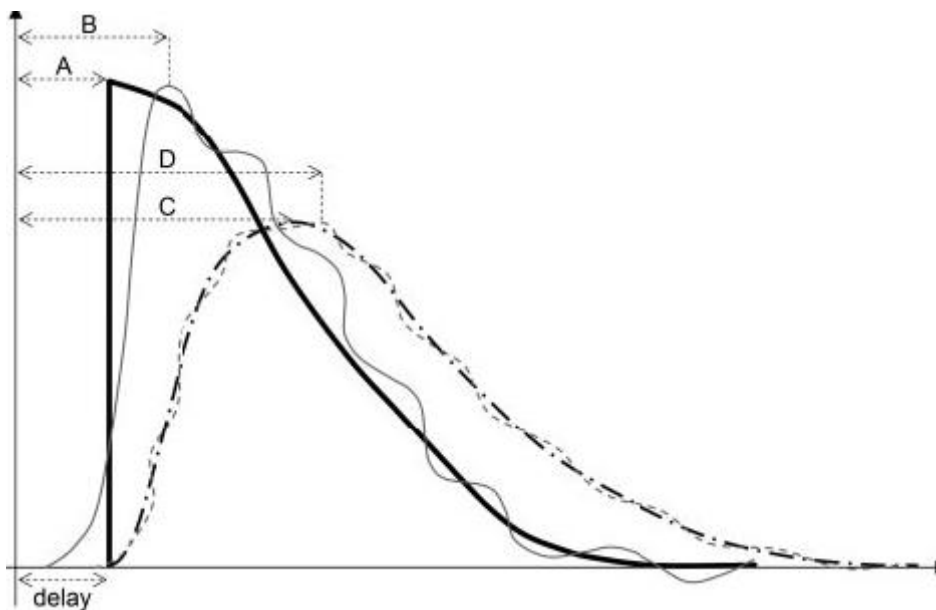
Le produit de convolution est égal au produit de deux fonctions exprimées dans le temps : par exemple  $g(t) = h(t) * e(t)$

Faire une déconvolution consiste à extraire  $h(t)$  ou  $e(t)$ .

La concentration tissulaire d'un agent de contraste  $[C(t)]$  peut être exprimée par la convolution de la fonction d'entrée intra artérielle (AIF) et de la fonction résiduelle  $[R(t)]$  par la formule [54]

$$C(t) = \text{DSC} \times (\text{AIF}(t) \otimes R(t))$$

La fonction résiduelle est obtenue par déconvolution et sa valeur maximale correspond par définition au Tmax. Le Tmax est donc, en théorie, le temps d'arrivée entre l'AIF et la C(t).



Sur ce graphique :  $T(0) = \text{AIF}$

Les 3 courbes successives représentent les fonctions résiduelles et les délais A, B, C et D correspondent au Tmax :

Courbe pleine noire : fonction résiduelle idéale, le délai A étant le Tmax théorique.

Courbe pleine noire fine : fonction résiduelle en incluant les distorsions introduites par la déconvolution avec augmentation du Tmax B.

Courbe discontinue : fonction résiduelle en incluant dispersion du produit de contraste avec augmentation du Tmax C.

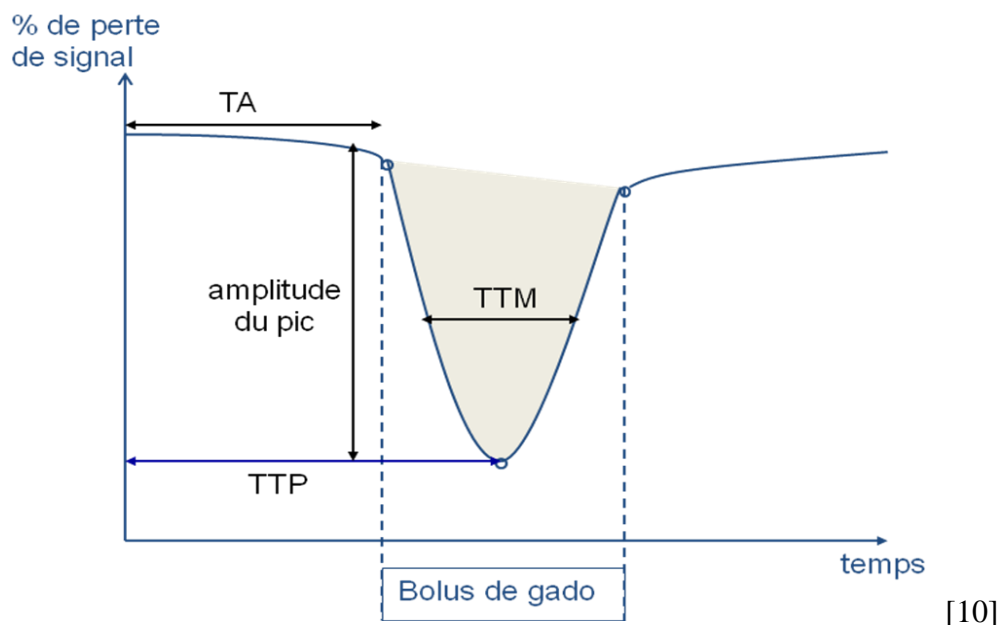
Courbe discontinue : fonction résiduelle en incluant les distorsions introduites par la déconvolution et la dispersion du produit de contraste avec augmentation du Tmax D.

Le Tmax correspond uniquement au Tmax théorique dans le cadre d'une fonction résiduelle idéale. Il faut donc établir un temps en seconde, au-delà duquel le Tmax sera considéré comme allongé.

Une nouvelle analyse des résultats de l'étude DEFUSE et EPITHET [55] a démontré qu'une lésion mesurée en IRM de perfusion par un Tmax > 2s surestimait la pénombre ischémique et incluait une grande part d'oligémie bénigne. À l'inverse, un seuil de 6 secondes donnait une meilleure estimation de l'étendue du volume final en l'absence de reperfusion et donc de l'étendue de la pénombre ischémique. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par la comparaison directe entre PET-scan et IRM de perfusion démontrant qu'un seuil de 5,5 secondes était corrélé avec un profil de pénombre ischémique en PET-scan chez des patients victimes d'un infarctus cérébral aigu [56].

➤ **Le MTT** : le temps de transit moyen correspond au temps à mi-hauteur du pic de chute du signal.

➤ **Le TTP** : le TTP correspond au Time to Peak, soit le temps où la chute de signal après le passage du bolus de contraste est maximale. Le TTP n'est pas adapté à la fonction d'entrée intra artérielle. L'évaluation de l'inadéquation visuelle TTP-diffusion versus Tmax – diffusion a montré une meilleur reproductibilité inter observateur de l'utilisation du Tmax.[57]



## **5. Solutions logicielles.**

Le traitement de l'imagerie de perfusion fait appel à des logiciels de traitement d'image qui permettent d'offrir une visualisation acceptable de l'étendue de la pénombre ischémique à la phase aiguë de l'infarctus cérébral.

Différentes solutions logicielles sont proposées par divers constructeurs actuellement sur le marché.

Ces logiciels utilisent des algorithmes de calcul différents.

Les recherches dirigées par le groupe « MRI Stroke » ont mis en évidence des écarts significatifs entre les différentes solutions.

Parallèlement, plusieurs équipes ont développé des logiciels capables de générer en quelques minutes une mesure quantitative des caractéristiques de la lésion en diffusion (taille, ADC...) et perfusion (Tmax, MTT, DSC, en fonction de différents seuils). Actuellement, deux études (DEFUSE2 et MR-RESCUE) sélectionnent les patients susceptibles de bénéficier d'une revascularisation mécanique du vaisseau occlus sur la base d'algorithmes générés par le traitement automatique des images en diffusion et en perfusion [53]

C'est ce que nous proposons d'étudier au cours de ce travail.

## **6. La téléimagerie.[58]**

La téléimagerie est caractérisée par la transmission d'images entre deux sites distants dans un but d'interprétation et de consultation. Elle fait partie intégrante de la télé médecine. Elle concerne des spécialités diverses telles que la radiologie, l'échographie, l'anatomopathologie ou l'endoscopie. Dans le rapport de 2003, la téléimagerie médicale a été limitée à la télé radiologie, incluant la neuroradiologie, pour laquelle la faisabilité a été démontrée, en particulier dans le domaine des urgences.

L'acte de télé radiologie est un acte médical encadré par les règles de la déontologie médicale et comprend le télé diagnostic et la télé expertise.

### **Le télé diagnostic :**

Cet aspect de la téléimagerie se définit à l'échelon d'un territoire de santé dans lequel existe un pivot central, sous forme d'un centre hospitalier ou centre d'imagerie, avec une présence et une continuité de permanence radiologique en lien avec d'autres établissements de santé périphériques plus petits disposant de moyens technologiques d'imagerie en coupes mais sans permanence radiologique continue. Sur place, un manipulateur en électroradiologie est formé à la réalisation d'examen d'imagerie en coupes et à leur envoi. A distance, un radiologue interprète l'examen grâce à un formulaire électronique joint aux images permettant de connaître l'histoire clinique du patient et l'indication.

### **La télé expertise :**

A un niveau régional ou interrégional, il est possible de constituer un groupe de radiologues experts en imagerie, par exemple dans le domaine neuro-vasculaire. Dans ce cas, plusieurs centres hospitaliers pivots de territoire avec une présence et une continuité de permanence radiologique disposant de moyens technologiques d'imagerie en coupes sont en lien avec un centre d'expertise en neuro-imagerie. A distance, un radiologue expert reçoit l'examen associé à un formulaire électronique joint aux images permettant de connaître l'histoire clinique du patient et l'indication. Les objectifs de la télé expertise sont d'obtenir un avis neuroradiologique d'un télé radiologue expert pour :

- guider la conduite radiologique la plus adaptée à la situation clinique
- effectuer une seconde lecture des images, et affiner et/ou confirmer le diagnostic et le cas échéant, guider la conduite à tenir ultérieure pour le patient.
- apporter une aide et une explication à l'interprétation en considérant ce centre comme un outil de formation

Le développement des technologies de l'information et l'évolution des modes d'exercice de la médecine devraient conduire à un déploiement de ces technologies en France.

Les facteurs intervenant dans la mise en œuvre de la téléimagerie médicale sont des facteurs d'ordres :

- Médical
- Technique
- Organisationnel et humain

- Economique
- Réglementaire et juridique

Les images peuvent être produites par différents services. Sur le plan technique, la transmission d'images radiologiques doit s'effectuer dans les conditions optimales de qualité et de sécurité. Les facteurs techniques affectent plusieurs phases : l'acquisition, le transfert et la lecture des images, puis l'archivage.

### ***6.1. Acquisition des images***

Les images sont soit numériques d'origine, soit numérisées a posteriori.

Dans le premier cas qui nous intéresse, l'image numérique est générée par le système radiologique et chaque pixel de l'image est le résultat d'un calcul traduisant l'intensité d'un signal émis ou la densité d'un tissu. Aujourd'hui, toutes les modalités d'imagerie sont disponibles en version numérique.

L'image doit être stockée sous la forme d'un fichier informatique dont le format doit être reconnu par le réseau de téléimagerie médicale. C'est le standard DICOM qui s'est imposé avec la version 3, arrivée en 1993. Tous les équipements doivent le respecter

### ***6.2. Transmission***

Les facteurs qui interviennent sont :

- le volume à transmettre, qui dépend du volume de chaque image et du nombre d'images.
- le taux de compression, qui permet de réduire les volumes et donc les temps de transmission. Il est toujours possible d'utiliser des taux de compression jusqu'à 3, sans perte en utilisant des algorithmes de compression non destructeurs. Dans les cas de taux de compression supérieurs à 3, il n'existe pas d'algorithme conservant intégralement les informations.
- la capacité de la ligne : ligne téléphonique traditionnelle ou ligne dédiée.
- l'intégrité des images et des données transmises.

L'arrivée de nouvelles technologies a permis à la ligne de téléphone traditionnelle d'augmenter sa capacité. La commutation de paquets permettant des liaisons "multipoints" à haut débit: le RNIS permet d'atteindre des débits atteignant plusieurs Mégabits/s, et l'ADSL permet de transmettre sur une ligne de téléphone simultanément la voix et des données.

Tous ces développements ont abouti à la création d'un réseau mondial pour lequel TCP/IP, en tant que protocole de communication, associé à DICOM en tant que standard descriptif de l'image médicale au sens large, représente la solution classique.

### **6.3. Réception et lecture**

La qualité de la lecture dépend des logiciels équipant le moniteur, des caractéristiques de l'écran et de l'utilisateur.

- Un système de téléimagerie peut utiliser des logiciels différents pour recevoir les images et les analyser. En 2003, le développement mondial d'Internet pousse à choisir des logiciels d'affichage suivant les normes Internet [59].
- La qualité de l'écran doit être en relation avec la ou les modalités utilisées. Des écrans d'ordinateur de bureau pouvaient convenir pour des modalités comme la TDM ou l'IRM, mais étaient insuffisants pour lire des images de radiologie conventionnelle réclamant un écran de 4 millions de pixels[59].

L'évaluation des solutions logicielles, selon les experts consultés, repose pour l'heure sur différents points:

- la console doit offrir une bonne ergonomie.
- l'emplacement du système est un facteur clé pour son utilisation au quotidien : la console de lecture devait être proche du lieu d'exercice pour le médecin receveur. Une grande distance à parcourir pour lire les images et émettre un avis a été un facteur d'échec de plusieurs expériences, de même que la localisation de la console dans des pièces inaccessibles à certains moments car fermées à clé. Ceci a conduit plusieurs équipes à déplacer la console qui doit être dans un lieu accessible et sécurisé, si possible de rencontre ou d'échange.
- La simplicité des manipulations est indispensable : elle permet d'alléger le temps de formation des utilisateurs. Ceci est d'autant plus important que, dans le cadre de l'urgence, le roulement des équipes peut être élevé.
- L'interopérabilité du système et la compatibilité des logiciels sont nécessaires. Pour les experts consultés, la possibilité de communiquer avec différents systèmes de transmission d'images est devenu un pré-requis indispensable dans le cahier des charges. L'interopérabilité devrait être adaptée aux besoins locaux et régionaux. Ils ont considéré que les stations devraient répondre aux standards de communication et en particulier à la norme DICOM, même s'il n'y a pas de recommandations publiées.

# Matériels et méthodes

## 1. Protocole d'imagerie

IRM Philips® Achieva 1.5 Tesla dédiée à l'urgence.

La durée du protocole est de 11 à 12 minutes.

IRM H0 est pratiquée, dans un délai de 4.5 H après le début des symptômes.

### ➤ *Séquences morphologiques*

- FLAIR : 3 minutes 30 secondes

Couverture de l'ensemble de l'encéphale dans le plan CA-CP : 23 coupes

Matrice 256 x 256

Epaisseur de coupe : 5 mm

Intervalle inter coupe : 1 mm

TI : 2800 ms

TR : 10000 ms

TE : 140 ms

- T2\* : 1 minute 10 secondes

Couverture de l'ensemble de l'encéphale dans le plan CA-CP : 23 coupes

Matrice 256 x 256

Epaisseur de coupe : 5 mm

Intervalle inter coupe : 1 mm

TI : 0 ms

TR : 944,451 ms

TE : 32,231 ms

### ➤ *Séquence angiographique TOF 3D* : 2 minutes 40 secondes

Couverture du polygone de Willis : 80 coupes.

Matrice 512 x 512

Epaisseur de coupe : 1,6 mm

Intervalle inter coupe : 0,8

TI : 0 ms

TR : 23 ms

TE : 6,906 ms

### ➤ *Séquence de diffusion et cartographie ADC* : 35 secondes

Couverture de l'ensemble de l'encéphale dans le plan CA-CP: 23 coupes

Matrice 128 x 128

Epaisseur de coupe : 5 mm

Intervalle inter coupe : 1 mm

TI : 0 ms

TR : 2934,81 ms

TE : 88,572 ms



➤ **Séquence de perfusion** : 1 minute 34secondes

Couverture de l'ensemble de l'encéphale dans le plan CA-CP: 22 coupes, 50 dynamiques

Matrice 128 x 128

Epaisseur de coupe : 5 mm

Intervalle inter coupe : jointif

TI : 0 ms

TR : 1771,5 ms

TE : 40 ms

## **2. Population étudiée.**

Critères d'inclusion :

- Déficit neurologique à la phase aiguë, dans le cadre du protocole thrombolyse.
- IRM réalisée à l'entrée.
- IRM réalisée à 72h avec mesure du volume lésionnel final.

Critère d'exclusion :

- Déficit neurologique non lié à une origine ischémique cérébrale : lésion hémorragique, tumorale.
- Contre-indication à la thrombolyse.
- symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 4,5 heures avant l'initiation du traitement.
- Absence de séquence de perfusion réalisée sur l'IRM initiale.
- Perfusion ininterprétable en raison des mouvements du patient
- Erreur d'archivage
- Patients perdus de vue.

Soit 31 patients consécutifs sur une période de 6 mois, du 01/06/2010 au 15/01/2011 comprenant 21 inclusions et 10 patients exclus : 1 patient non thrombolysé, 3 patients pour lesquels la perfusion n'a pas été réalisée, 1 AVC hémorragique, 2 patients non suivis, 2 patients avec des perfusions ininterprétables (une extravasation et une artefactée par les mouvements), 1 erreur d'archivage (dates d'enregistrement des examens erronées)

Patients inclus : 8 hommes, 13 femmes

Moyenne d'âge : 69,5 ans

NIHSS moyen : 9,6

### 3. Solutions logicielles comparées

Le protocole d'inclusion a été mis en place du 01/06/2010 au 15/01/2011. Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée sur l'IRM Philips® 1.5 Tesla dédiée à l'urgence de l'Hôpital Roger Salengro au CHU de Lille.

Cette étude a été réalisée en accord avec les équipes de neurologie vasculaire, des urgences médicales et de neuro-radiologie.

Le but de ce travail sera de comparer deux solutions logicielles de traitement des données de perfusion et une méthode récemment décrite qui consiste à faire une évaluation rapide du volume de diffusion, de perfusion et de mismatch en se basant sur une géométrie ellipsoïde des AVC à la phase aiguë [60].

- Logiciel constructeur Philips®
- Logiciel commercial Oléa Médical®
- Méthode ABC / 2

Le traitement de l'imagerie de perfusion fait appel à des logiciels de traitement d'image qui permettent d'offrir une visualisation acceptable de l'étendue de la pénombre ischémique à la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Différentes solutions logicielles sont proposées par divers constructeurs actuellement sur le marché avec des logiciels utilisant des algorithmes de calcul différents. Mais ces logiciels sont-ils comparables ? Ont-ils la même efficacité, ergonomie ?

Dans le cadre de ce travail, nous avons donc comparé une solution logicielle commerciale de post traitement, Stroke diagnostic Suite® (composé de Neuroscape® et Perfscape®, Oléa Médical®), au logiciel de post traitement natif du constructeur. La solution logicielle commerciale est vendue pour permettre d'obtenir de manière simple et rapide les volumes lésionnels en diffusion, perfusion, et le mismatch.

Le but de cette comparaison est d'évaluer et de valider les avantages potentiels d'une telle solution logicielle, en termes d'efficacité, d'ergonomie et surtout de gain de temps, dans le cadre de l'urgence horaire liée à la thrombolyse et de son utilisation dans le cadre de la téléimagerie. En effet, dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télémedecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) [4].

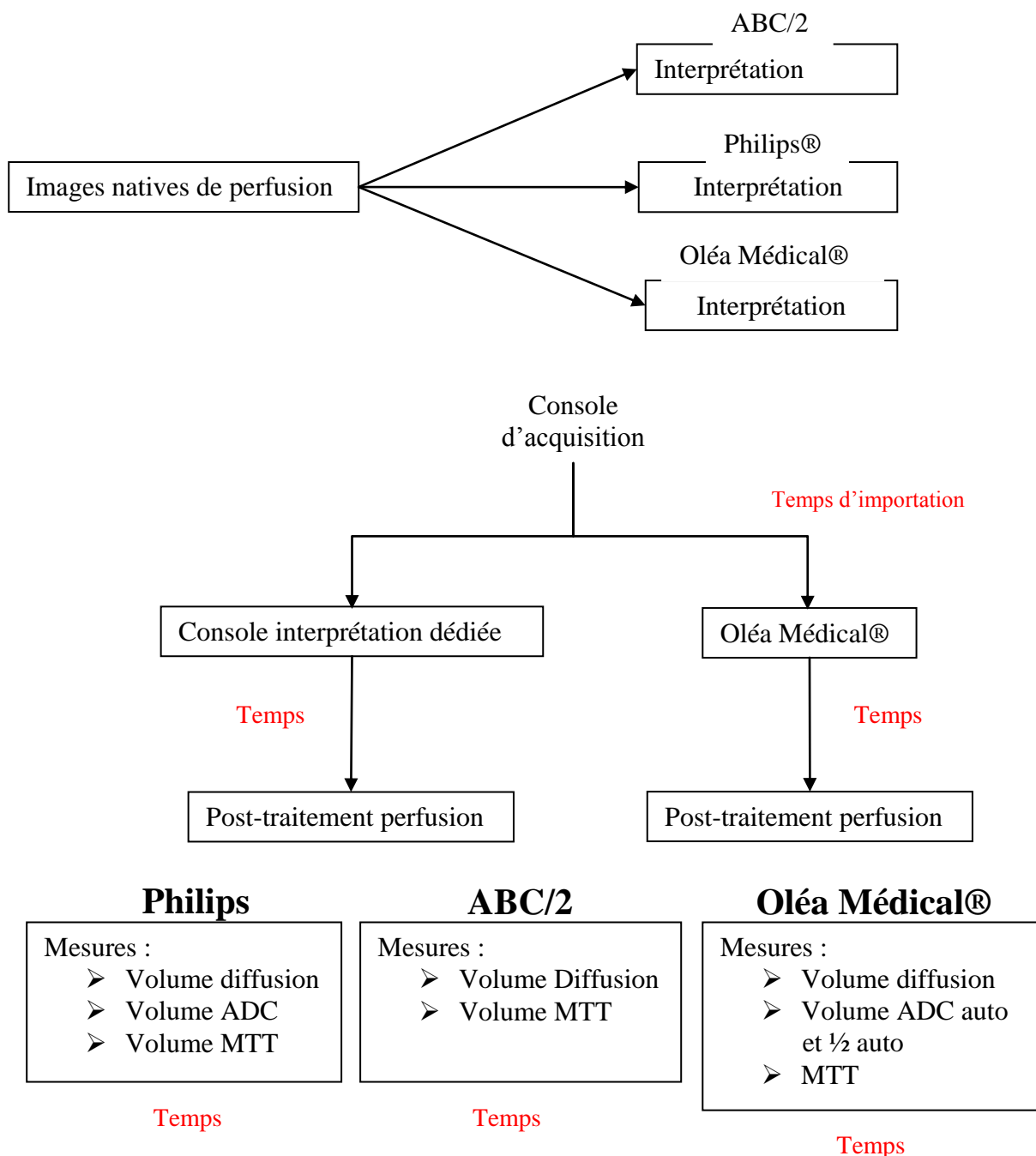
Les personnes étant amenées à tester la solution logicielle Oléa Médical® ont été formées individuellement à l'utilisation de cette dernière.

Les paramètres d'évaluation des solutions logicielles porteront sur :

- La méthode de traitement de l'image.
- Les différents temps nécessaires à l'importation, à la réalisation des cartographies de perfusion et aux mesures des différents volumes.

- L'échelle qualitative d'interprétation.

L'évaluation a été réalisée par une personne formée à l'utilisation de la solution logicielle commerciale et de la console constructeur dédiée. Les évaluations ont été réalisées pour les mêmes patients, par les 2 solutions logicielles et par la méthode de mesure ellipsoïde de volume. Ces évaluations ont été en aveugle (évaluations réalisées à distance les unes des autres afin de ne pas introduire de biais d'évaluation).



Pour les calculs des volumes sur la diffusion, l'ADC et les cartographies de perfusion, on prendra en considération des critères qualitatifs permettant de comparer le rendu des deux solutions logicielles selon le contraste et la définition des contours.

## 4. Logiciel constructeur Philips®.

### ➤ *Méthode de traitement de l'image :*

Les paramètres d'acquisition de l'imagerie morphologique et de l'imagerie de perfusion diffèrent. En effet, l'imagerie morphologique présente une épaisseur de coupe de 5 mm avec un intervalle inter coupe de 1 mm alors que l'imagerie de perfusion présente une épaisseur de coupe de 5 mm avec un intervalle inter coupe jointif.

Les volumes de diffusion, d'ADC et de MTT sont mesurés par contourage manuel de la zone d'intérêt pour chaque coupe puis une sommation des volumes de chaque coupe est effectuée.

Le logiciel adapte l'imagerie morphologique à l'imagerie de perfusion. L'ensemble des coupes de perfusions sont donc utilisées pour la mesure du volume de la zone d'intérêt. Pour le volume de diffusion, le logiciel extrapole l'intervalle millimétrique entre les deux coupes successives et l'intègre dans le calcul du volume final.

Le calcul des cartographies de perfusion ne prend pas en considération la fonction d'entrée artérielle. Le logiciel détermine une courbe de valeurs relatives qui est ajustée, en excluant notamment les phénomènes de recirculation, par une fonction mathématique complexe de type « gamma fit ».

### ➤ *Evaluations des temps :*

Ont été évalués :

- Le temps d'importation : il est négligeable car il s'agit de la console Philips® dédiée.
- La mesure du temps de traitement de la perfusion par la console ainsi que la mesure des temps nécessaires au contourage manuel de la diffusion, de l'ADC et du MTT.

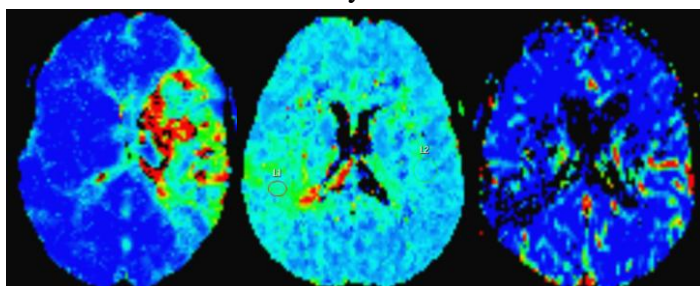
### ➤ *Les critères qualitatifs :*

#### *Evaluation contraste*

Bon

Moyen

Médiocre

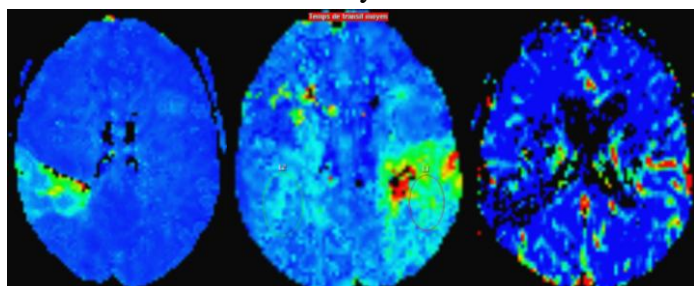


#### *Evaluation contours*

Bon

Moyen

Médiocre



## 5. Logiciel commercial Oléa Médical®.

### ➤ *Méthode de traitement de l'image :*

Le logiciel adapte l'imagerie de perfusion à l'imagerie morphologique (séquence FLAIR). L'ensemble des coupes de perfusion ne sont donc pas utilisées pour la mesure du volume de la zone d'intérêt.

Imagerie morphologique :

23 coupes, 5 mm d'épaisseur de coupe, 23 mm d'intervalle inter coupe

Soit  $23 \times 5 + 23 = 110 + 23 = 138$  mm de couverture d'encéphale.

Imagerie de perfusion :

22 coupes jointives soit  $22 \times 5 = 110$  mm de couverture d'encéphale.

L'adaptation de l'imagerie de perfusion sur l'imagerie morphologique nécessite donc l'abandon de 4 coupes, automatiquement géré par le logiciel, pour obtenir des couvertures similaires.

Le calcul des cartographies prend en considération la fonction d'entrée artérielle qui est déterminée en début d'étude.

### ➤ *Evaluations des temps :*

Ont été évalués

- La mesure du temps d'importation à partir du PACS (Picture Archiving and Communication System).
- La mesure du temps du traitement de la perfusion par la console.
- La mesure des temps nécessaires au contournage manuel de la diffusion et du MTT.
- La mesure de l'ADC : elle est automatique ou semi-automatique.

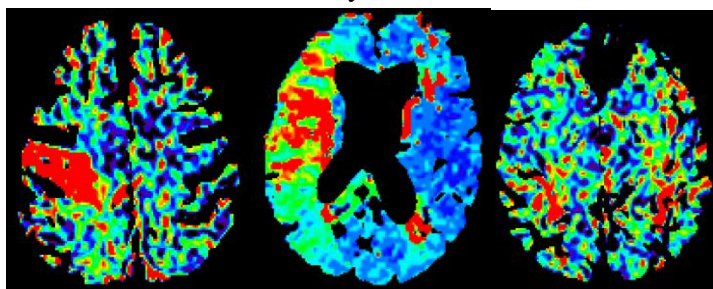
### ➤ *Les critères qualitatifs :*

#### *Evaluation contraste*

Bon

Moyen

Médiocre

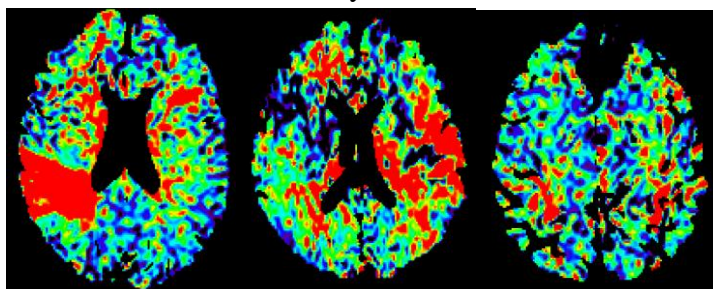


#### *Evaluation contours*

Bon

Moyen

Médiocre



## 6. Méthode ABC/2.

### ➤ *Méthode de traitement de l'image :*

Les paramètres d'acquisition de l'imagerie morphologique et de l'imagerie de perfusion sont ceux utilisés par la console Philips®.

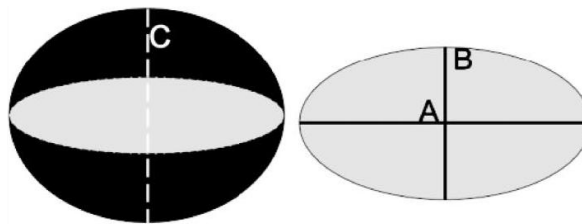
Les volumes de diffusion, d'ADC et de MTT sont mesurés par la méthode A.B.C / 2

Sims a évalué un moyen rapide et facile de détermination des volumes de diffusion et de perfusion en MTT ainsi que le mismatch [60].

Il a mesuré ces volumes selon plusieurs modèles géométriques afin de déterminer celui qui estimait le plus précisément les volumes comparativement aux volumes mesurés par planimétrie, à savoir un modèle cylindrique, sphérique, biconique et ellipsoïde.

Il s'est avéré que le modèle ellipsoïde était le plus représentatif. En général, les géométries sphériques et cylindriques ont surestimé tous les volumes et la géométrie biconique les a sous-estimés.

Le modèle volumique ellipsoïde défini par la formule  $A \times B \times C / 2$  est le plus reproductible et exact.



Modèle ellipsoïde :

$$\text{Volume} = \frac{4}{3} \pi r_A r_B r_C = \frac{4}{3} \times 3 \times (A/2) \times (B/2) \times (C/2) = A.B.C / 2$$

A : longueur dans l'axe des x

B : longueur dans l'axe perpendiculaire des x

C : longueur dans l'axe z

### ➤ *Evaluations des temps:*

Le temps d'importation est négligeable car il s'agit de la console Philips® dédiée.

Ont été évalués :

- La mesure du temps du traitement de la perfusion par la console.
- La mesure des temps nécessaires aux mesures des volumes de diffusion et du MTT.

# Résultats

Les analyses statistiques ont distingué d'une part les « items numériques » et d'autre part les « items qualitatifs »

## 1. Items numériques.

Les items numériques ont fait l'objet d'une analyse de la covariance lorsque 2 techniques de mesure ou de temps étaient comparées.

Lorsque 3 techniques de mesure ou de temps était étudiées, la comparaison faisait appel au test de Wilcoxon apparié avec correction de Bonferroni pour calculer le "p".

Compte tenu de la taille de l'échantillon, ont été utilisés la médiane, le min et le max.

### **Temps d'importation :**

21 patients étudiés. Ce temps n'était mesuré que sur le logiciel Oléa Médical® qui nécessitait une importation à partir du PACS (K-PACS version 1.5).

Moyenne : 69,14 (+/- 23,37) secondes

Médiane : 62 secondes (min : 40, max : 145)

La différence est donc significative.

### **Temps de post-traitement de la perfusion :**

21 patients étudiés. 2 méthodes de post-traitement ont été comparées : Philips® et Oléa Médical®.

Philips® :

Moyenne : 18,10 (+/- 3,42) secondes

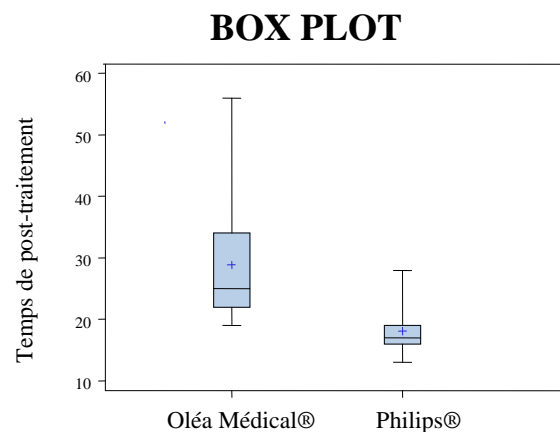
Médiane : 17 secondes (min : 13, max : 28)

Oléa Médical®:

Moyenne : 28,86 (+/- 9,18) secondes

Médiane : 25 secondes (min : 19, max : 56)

Différence significative ( $p < 0,001$ )





### **Temps mesure du volume de diffusion :**

Philips® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 121,3 (+/- 91,79) secondes

Médiane : 89 secondes (min : 21, max : 372)

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 69,14 (+/- 23,37) secondes

Médiane : 62 secondes (min : 40, max : 145)

ABC/2 :

Nombre de patients = 20

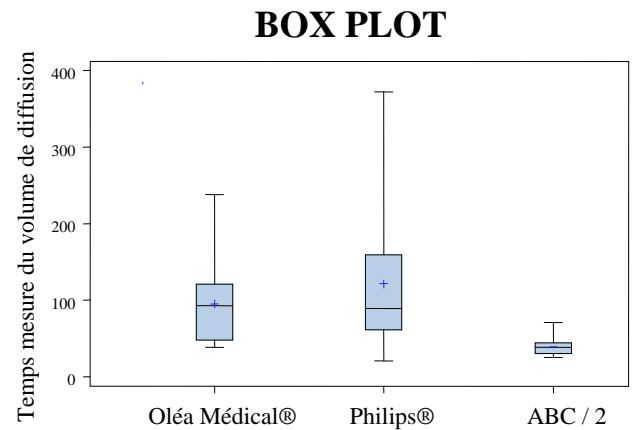
Moyenne : 39,25 (+/- 10,74) secondes

Médiane : 38,50 secondes (min : 25, max : 71)

Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p = 0.1368$ )

Différence significative entre Philips® et ABC/2 ( $p < 0,001$ )

Différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 ( $p < 0,001$ )



### **Volume de diffusion :**

Philips® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 15,44 (+/- 25,29) cc

Médiane : 3,06 cc (min : 0, max : 82,72)

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 14,85 (+/- 20,86) cc

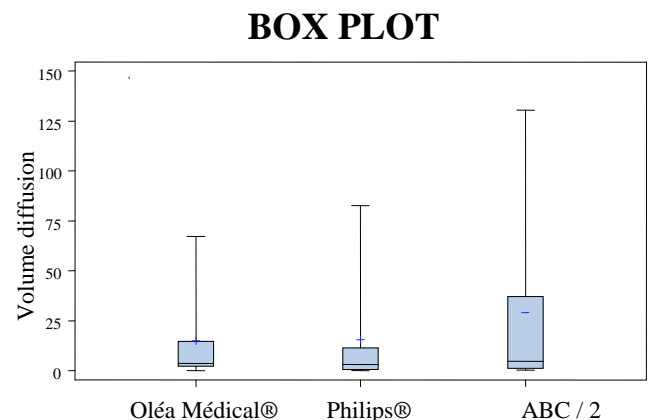
Médiane : 3,58 cc (min : 0, max : 67,05)

ABC/2 :

Nombre de patients = 20

Moyenne : 29,08 (+/- 44,50) cc

Médiane : 4,62 cc (min : 0,21, max : 130,5)



Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p = 0.9267$ )

Différence significative entre Philips® et ABC/2 ( $p = 0.0021$ )

Absence de différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 ( $p = 0.1086$ )

### **Temps de mesure du volume de l'ADC:**

Nombre de patients = 21. Ce temps n'était mesuré que sur le logiciel Philips® car le logiciel Oléa Médical® bénéficiait d'un calcul d'ADC instantané.

Moyenne : 95,10 (+/- 99,53) secondes

Médiane : 69 secondes (min : 0, max : 353)

La différence est donc significative entre Philips® et Oléa Médical®.

### **Temps de mesure du volume de l'ADC ½ automatique:**

L'ADC ½ automatique est une option de mesure de l'ADC avec la solution logicielle Oléa Médical® qui permet d'exclure les faux positifs et d'adapter le seuil de détection aux anomalies visuelles détectables afin de limiter les faux négatifs.

Philips® :

Nombre de patients = 21

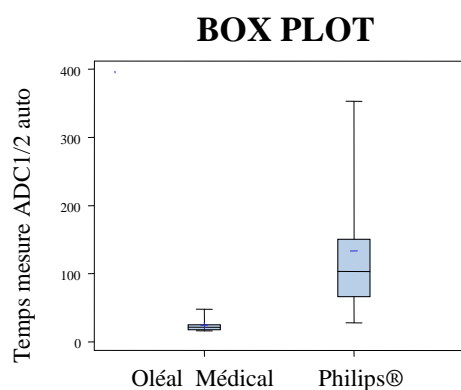
Moyenne : 95,10 (+/- 99,53) secondes

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 24,11 (+/- 8,88) secondes

Médiane : 21,50 secondes (min : 16, max : 48)



Différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p < 0,001$ )

### **Volume ADC :**

Nombre de patients = 21

Moyenne : 11,52 (+/- 18,79) cc

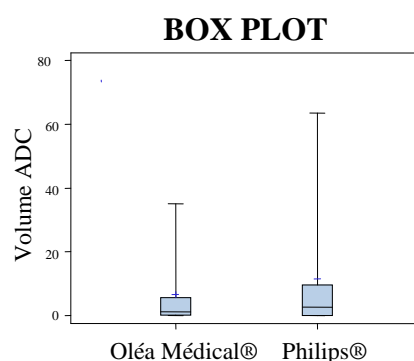
Médiane : 2,68 cc (min : 0, max : 63,54)

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 6,58 (+/- 11,59) cc

Médiane : 1,17 cc (min : 0, max : 35,06)



Différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p < 0,0365$ )

**Volume ADC 1/2 auto:**

Nombre de patients = 21

Moyenne : 11,52 (+/- 18,79) cc

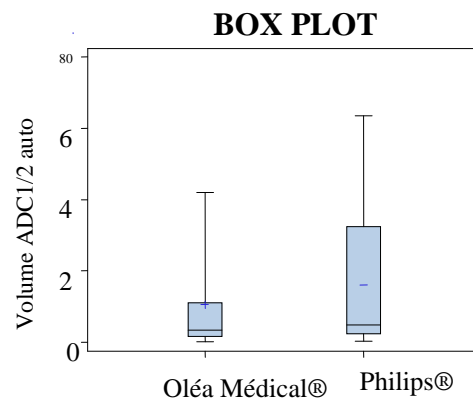
Médiane : 2,68 cc (min : 0, max : 63,54)

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 21

Moyenne : 10,55 (+/- 14,84) cc

Médiane : 3,38 cc (min : 0,18, max : 41,98)



Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® (p = 0.1368)

**Temps de mesure du volume de perfusion :**

Philips® :

Nombre de patients : 20

Moyenne : 172,5 (+/- 105,3) secondes

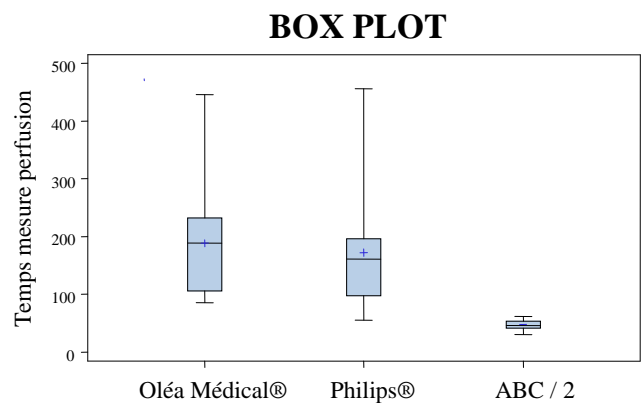
Médiane : 161,5 secondes (min : 55, max : 456)

Oléa Médical® :

Nombre de patients : 19

Moyenne : 188,5 (+/- 93,51) secondes

Médiane : 189 secondes (min : 86, max : 446)



ABC/2 :

Nombre de patients : 20

Moyenne : 47,45 (+/- 7,69) secondes

Médiane : 46 secondes (min : 30, max : 62)

Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® (p = 0.9267)

Différence significative entre Philips® et ABC/2 (p = 0.0003)

Différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 (p = 0.0003)

### **Volume perfusion :**

Philips® :

Nombre de patients = 20

Moyenne : 47,33 (+/- 49,48) cc

Médiane : 26,29 cc (min : 0,70, max : 176,6)

Oléa Médical® :

Nombre de patients = 19

Moyenne : 36,36 (+/- 30,47) cc

Médiane : 26,97 cc (min : 4,10, max : 117 ,8)

ABC/2 :

Nombre de patients = 20

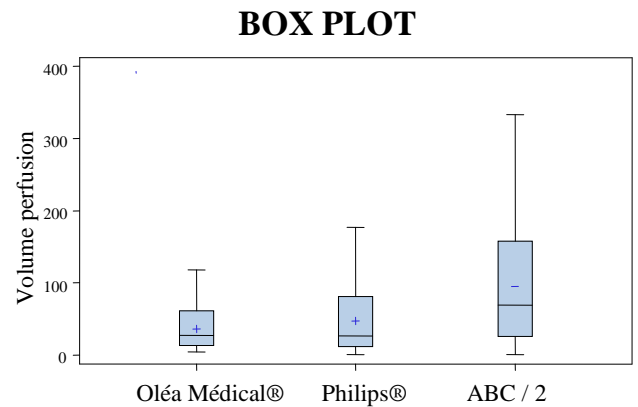
Moyenne : 95,10 (+/- 89,86) cc

Médiane : 69,06 cc (min : 56, max : 150)

Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p = 0.2694$ )

Différence significative entre Philips® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )

Différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )



### **Temps global de traitement de l'imagerie :**

Philips® :

Nombre de patients : 21

Moyenne : 297,9 (+/- 173,7) secondes

Médiane : 252 secondes (min : 85, max : 797)

Oléa Médical® :

Nombre de patients : 21

Moyenne : 359,1 (+/- 148,9) secondes

Médiane : 350 secondes (min : 72, max : 612)

ABC/2 :

Nombre de patients : 21

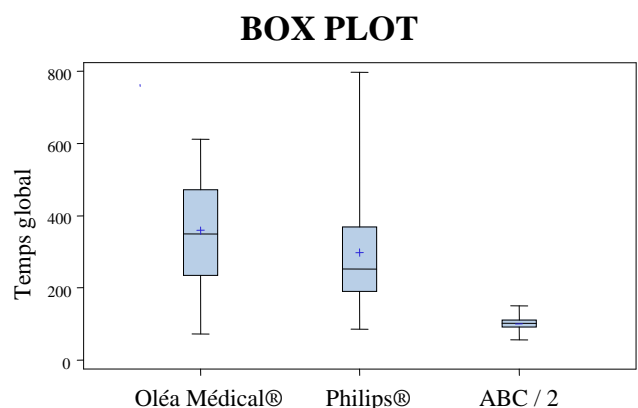
Moyenne : 100,7 (+/- 20,57) secondes

Médiane : 102 secondes (min : 56, max : 150)

Différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p = 0.0138$ )

Différence significative entre Philips® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )

Différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )



### **Temps global de traitement de l'imagerie en excluant le temps d'importation :**

Philips® :

Nombre de patients : 21

Moyenne : 297,9 (+/- 173,7) secondes

Médiane : 252 secondes (min : 85, max : 797)

Oléa Médical® :

Nombre de patients : 21

Moyenne : 290 (+/- 137,9) secondes

Médiane : 297 secondes (min : 20, max : 517)

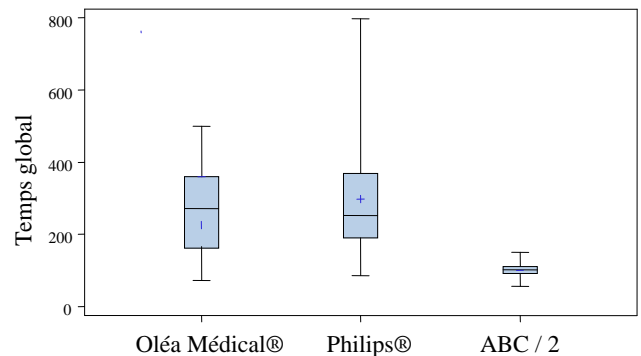
ABC/2 :

Nombre de patients : 21

Moyenne : 100,7 (+/- 20,57) secondes

Médiane : 102 secondes (min : 56, max : 150)

**BOX PLOT**



Absence de différence significative entre Philips® et Oléa Médical® ( $p = 1$ )

Différence significative entre Philips® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )

Différence significative entre Oléa Médical® et ABC/2 ( $p = 0.0003$ )

## **2. Items qualitatifs.**

Les items qualitatifs ont fait l'objet d'une analyse statistique par le test de McNemar's avec correction de Bonferroni pour calculer le "p".

Comparaison des solutions logicielles Oléa Médical® et Philips® selon les items qualitatifs divisés en 3, à savoir

- Qualité médiocre = 0
- Qualité moyenne = 1
- Qualité bonne = 2

Cependant, la taille de l'échantillon était responsable d'une perte de puissance (puissance du test insuffisante pour les échantillons  $< 8$ ). On peut pallier à cette perte de puissance en augmentant la taille de l'échantillon par regroupement du critère moyen et bon sous le même item qualitatif.

La comparaison des deux logiciels se fait donc selon les items qualitatifs divisés en 2 :

- Qualité médiocre = 0
- Qualité moyenne et bonne = 1

### **Evaluation du mismatch**

Le mismatch est calculé par la solution logicielle Oléa Médical® et il est évalué de manière subjective sur la console constructeur Philips®.

Comparaison avec 3 items qualitatifs : absence de différence significative ( $p=1$ )

Comparaison avec 2 items qualitatifs : absence de différence significative ( $p=1$ )

### **Evaluation du contraste**

Comparaison avec 3 items qualitatifs : absence de différence significative ( $p=1$ )

Comparaison avec 2 items qualitatifs : différence significative ( $p=0,039$ )

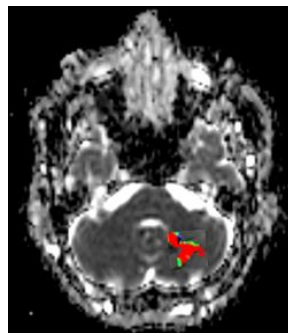
### **Evaluation des contours**

Comparaison avec 3 items qualitatifs : absence de différence significative ( $p=0,15$ )

Comparaison avec 2 items qualitatifs : différence significative ( $p=0,0067$ )

### **Faux positifs :**

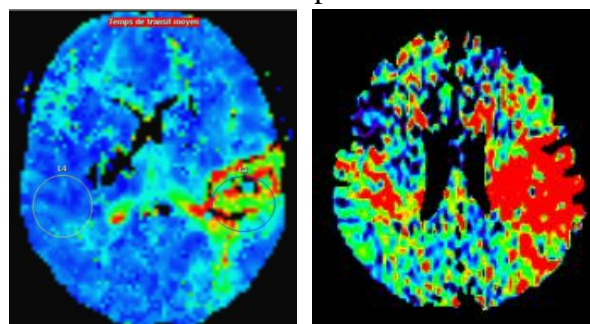
Oléa Médical® : 14 faux positifs dans la mesure de l'ADC. Les erreurs de mesures sont des faux positifs en fosse postérieure pour 13 cas, sur les noyaux gris centraux calcifiés pour 1 cas et en cortical sus-tentorial pour 4 cas.



Exemple de faux positif de l'ADC :  
Détection d'anomalie en fosse postérieure.

Oléa Médical® : 12 faux positifs dans la mesure du MTT. Les erreurs de mesures sont des faux positifs en cortical sus-tentorial pour les 12 cas.

Exemple :

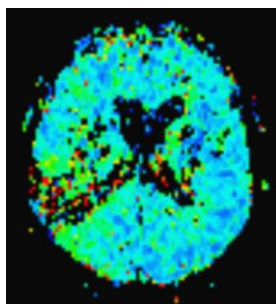


Philips®

Oléa Médical®

Le logiciel Oléa Médical® détecte des troubles perfusionnels dans la région pariétale controlatérale.

Philips® : 1 faux positif. L'erreur de mesure est un faux positif en cortical sus-tentorial.

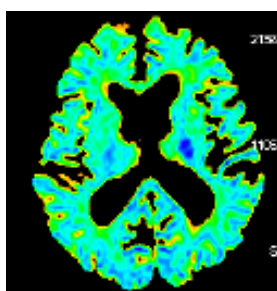


Faux positif : Détection d'anomalie de perfusion dans le territoire des noyaux gris gauches.

**Faux négatifs :**

Oléa Médical® : 3 chutes de signal en ADC non détectées.

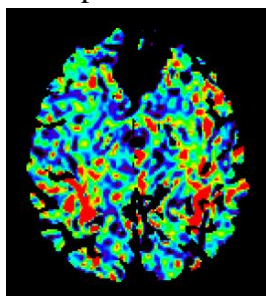
Exemple :



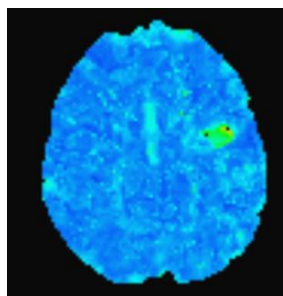
Exemple de faux négatif de l'ADC : Chute de l'ADC des noyaux gris centraux gauches non détectée.

Oléa Médical® : 3 mesures de MTT non informatives.

Exemple 1



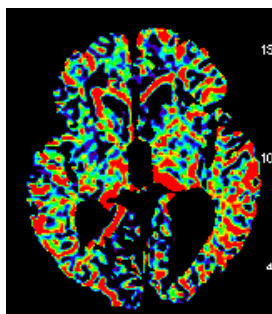
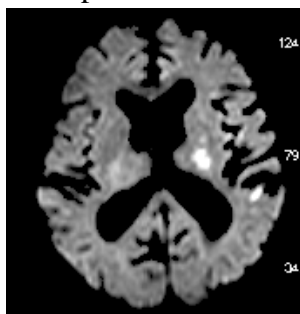
Oléa Médical®



Philips®

Absence d'allongement décelable en perfusion MTT sur le traitement Oléa Médical®, alors que ce dernier est parfaitement décelé et contournable sur la console Philips®.

Exemple 2



Absence d'allongement décelable en perfusion MTT sur le traitement Oléa Médical®, alors qu'il y a des anomalies franches sur l'imagerie de diffusion.

Philips® : 1 mesure de MTT non informative.

# Discussion



## 1. Items numériques temporels.

**Le temps d'importation** est une caractéristique propre au logiciel Oléa Médical® car il nécessite une importation depuis le système PACS. Cependant, dans le contexte de cette étude, le système Philips® ne nécessite pas d'importation de l'imagerie mais dans un contexte de téléimagerie et téléconsultation, un temps d'importation s'applique aux deux solutions logicielles.

### ***Temps de post-traitement de la perfusion :***

Il existe une différence significative entre les logiciels Philips® et Oléa Médical®. Cette différence s'explique par le traitement de l'imagerie de perfusion qui, sur Oléa Médical® nécessite de définir manuellement la fonction intra-artérielle d'entrée (AIF). Cela augmente donc le temps de traitement de la perfusion mais l'utilisation de la fonction artérielle d'entrée permet de se rapprocher de la courbe de perfusion tissulaire théorique. Il a été montré que l'utilisation de la fonction artérielle d'entrée était un élément déterminant dans la mesure du volume hypoperfusé [11]. L'AIF est une méthode adaptative, fiable et moins sensible au bruit que le Gamma fit. Elle est également plus précise pour déterminer le DSC, VSC et MTT [61].

**Temps de mesure du volume diffusion :** Il n'existe pas de différence significative entre les logiciels Oléa Médical® et Philips®. La mesure de volume par la méthode elliptique ABC / 2 est quant à elle plus rapide que les deux précédentes.

**Temps de mesure du volume de l'ADC ½ automatique (Oléa Médical®) et de l'ADC manuel (Philips®).** Il existe une différence significative entre les logiciels Philips® et Oléa Médical® ®, ce dernier étant plus rapide.

**Temps de mesure du volume perfusion :** Il n'existe pas de différence significative entre les logiciels Oléa Médical® et Philips®. La mesure de volume par la méthode elliptique ABC / 2 est quant à elle plus rapide que les deux précédentes.

**Temps global de traitement de l'imagerie :** Il existe une différence significative entre les trois méthodes de traitement, la technique ABC / 2 étant la plus rapide, suivie du logiciel Philips® et enfin du logiciel Oléa Médical®. Le logiciel Oléa Médical® demande en moyenne 1minute et 1 seconde de plus que le logiciel constructeur dédié Philips® et 4 minutes et 48 secondes de plus que la méthode ABC / 2. Cependant cette différence significative doit être pondérée car elle est liée au temps d'importation depuis le PACS. Ce temps d'importation est donc étroitement lié aux caractéristiques techniques de ce dernier.

Lorsqu'on ne prend pas en compte le temps d'importation dans les calculs statistiques, il n'y a plus de différences significatives de temps de traitement global de l'imagerie entre Oléa Médical® et la console Philips®.

## **2. Items numériques volumétriques.**

### ***Mesure des Volumes de diffusion et de perfusion :***

Absence de différence significative entre les logiciel Oléa Médical® et Philips®. La méthode de calcul elliptique ABC/2 présente par contre une différence significative avec les deux logiciels précités. Cette méthode a, dans notre étude, une nette tendance à surestimer les volumes.

Le volume de diffusion est en moyenne plus important de 14,95 cc comparativement à Oléa Médical® et 13,64 cc comparativement à Philips®.

Le volume de perfusion est en moyenne plus important de 58,74 cc comparativement à Oléa Médical® et 48,77 cc comparativement à Philips®.

Dans son étude, Sims retrouvait une sur-estimation du volume du modèle ABC/2 comparativement à la méthode planimétrique dans 7% des cas. Cependant, la différence de volume n'excédait jamais 10 cc [60].

### ***Mesure du volume D'ADC et d'ADC ½ automatique :***

Il existe une différence significative entre Oléa Médical® et Philips®. Le logiciel Oléa Médical® sous-estime le volume ADC d'une valeur moyenne de 4,94 cc comparativement au logiciel Philips®. De plus, le volume ADC mesuré sur le logiciel Oléa Médical® comprend le volume mesuré chez 14 faux positifs pour 21 mesures. Les erreurs de mesures sont des faux positifs en fosse postérieure (13), sur les noyaux gris centraux calcifiés (1) et en cortical sustentoriel (4).

L'utilisation de l'ADC ½ automatique palie aux erreurs du logiciel en permettant, d'une part d'exclure les faux positifs de la mesure du volume et d'autre part de régler le seuil en deçà duquel les lésions sont prises en compte.

L'étude comparative de l'ADC ½ automatique sur Oléa Médical® et de l'ADC sur le logiciel Philips® ne met pas en évidence de différence significative.

## **3. Items qualitatifs.**

Il n'y a pas de différence significative entre l'évaluation visuelle du mismatch sur le logiciel Philips® ou par la méthode ABC / 2 et le mismatch calculé par le logiciel Oléa Médical®.

La comparaison des items qualitatifs par analyse statistique par le test de McNemar's ne retrouve pas de différence significative entre les logiciels Oléa Médical® et Philips® si on utilise comme base de raisonnement trois critères qualitatifs, à savoir qualité médiocre, moyenne et bonne.

L'utilisation de trois critères est responsable d'une perte de puissance statistique du test car ce dernier nécessite des effectifs > 8.

Pour augmenter ces effectifs, et obtenir une puissance statistique significative, on peut utiliser comme base de raisonnement deux critères qualitatifs, à savoir médiocre ou bon.

L'augmentation de la puissance statistique permet de mettre en évidence une différence significative entre les logiciel Oléa Médical® et Philips® avec des critères qualitatifs, que ce soit en évaluation des contours ou du contraste, en moyenne meilleurs chez Philips®.

Les faux positifs et faux négatifs sont plus fréquents pour le logiciel Oléa Médical® :

ADC : nécessité d'avoir recours systématique à l'ADC  $\frac{1}{2}$  automatique en raison des nombreux faux positifs (14 pour 21 mesures) et des nombreux faux négatifs responsables d'une différence significative entre les volumes ADC mesurés par Oléa Médical® et ceux mesurés par le logiciel Philips®.

MTT : 12 faux positifs et 3 perfusions ininterprétables sur 21 mesures contre 1 faux positif et 1 perfusion non interprétable sur le logiciel Philips®.

#### **4. Fonctionnalités complémentaires.**

Oléa médical® est une solution logicielle dont le développement est tourné vers la téléimagerie et la téléconsultation et dans cette optique, elle présente plusieurs atouts :

- Le logiciel peut être installé sur une configuration d'ordinateur classique.
- L'importation des données à partir d'un PACS est simple et ergonomique.
- La prise en main est simple avec une formation initiale. L'automatisation des mesures de volume et de mismatch permet aux utilisateurs occasionnels de réaliser une prise en charge de l'AVC aigu dans de bonnes conditions.
- La co-registation utilisée par superposition des données morphologiques, de diffusion et de perfusion se rapproche des théories nouvelles (mismatch caché) qui fournirait une meilleure estimation du volume lésionnel final.

Oléa Médical® propose une solution logicielle d'utilisation simple, ergonomique permettant une prise en main rapide. Cette solution logicielle est adaptée à des personnes peu expérimentées pour une prise en charge optimale de l'AVC pendant sa phase aiguë dans le cadre de la thrombolyse intraveineuse ou de la thrombectomie intra-artérielle. En effet, un rapport synthétique est établi au terme de l'étude reprenant les volumes de diffusion, de perfusion et le mismatch. Ce rapport permet une discussion rapide du dossier entre les différents intervenants lors de la prise en charge.

La console dédiée Philips® nécessite une prise en main plus approfondie pour maîtriser les fonctionnalités de mesure volumique avec, cependant, un avantage d'affichage au niveau des contours et du contraste.

La méthode ABC / 2 est une technique très rapide et simple en comparaison aux logiciels Philips® et Oléa Médical®. Dans notre étude, il y avait une nette surestimation volumique. L'étude de Sims [60] portait sur un échantillon de 63 patients. Cette différence de volume peut être due à la taille de l'échantillon de notre étude.

# Conclusion

Les accidents vasculaires cérébraux sont une priorité nationale de santé publique qui représente la troisième cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. C'est la première cause de handicap acquis de l'adulte.

Le poids financier est donc considérable.

Dans le cadre de l'AVC aigu, seuls 1 % des patients bénéficient actuellement d'une thrombolyse. L'AVC en urgence constitue une véritable course contre la montre comme le suggère l'aphorisme « time is brain ».

L'imagerie médicale joue un rôle essentiel dans cette prise en charge et doit dans la mesure du possible éviter de la ralentir. L'IRM cérébrale permet à l'heure actuelle de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral, d'exclure le diagnostic d'hémorragie cérébrale et de préciser l'étendue du territoire cérébral potentiellement détruit.

L'estimation de l'étendue de la pénombre ischémique susceptible d'être sauvée par la recanalisation et/ou la reperfusion est un élément controversé pouvant apporter des arguments pertinents dans la prise en charge de l'infarctus cérébral.

La place de la perfusion reste à définir dans le cadre de la thrombolyse. En effet, à l'heure actuelle, la prise de décision se fait en se basant sur le couple diffusion / FLAIR pour prendre la décision de réaliser une thrombolyse.

Le traitement de l'imagerie de perfusion fait appel à des logiciels de traitement d'image qui permettent d'offrir une visualisation acceptable de l'étendue de la pénombre ischémique lors de la phase aiguë de l'infarctus cérébral.

Les solutions logicielles proposées par plusieurs constructeurs sur le marché utilisent des algorithmes de calcul différents.

Dans ce travail, nous avons montré que ces solutions logicielles ne sont pas équivalentes avec des avantages et des inconvénients pour chacune d'entre elles. Il est important donc d'évaluer une solution logicielle avec précision avant d'en faire l'acquisition afin de déterminer si les fonctionnalités de cette solution sont en accord avec les besoins des utilisateurs.

Nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence de temps significative entre la solution logicielle commerciale Oléa Médical® et la console constructeur Philips® dans le traitement des données de l'imagerie de perfusion. Il n'y a donc pas de perte de temps à utiliser une solution logicielle plus qu'une autre.

La solution commerciale Oléa Médical® de par sa simplicité d'installation et les faibles ressources informatiques qu'elle requiert est adaptée à la téléimagerie. La prise en main simple et l'automatisation de la procédure permettent aux utilisateurs occasionnels de réaliser une prise en charge optimale de l'AVC aigu.

Le rapport synthétique et rapide d'Oléa Médical® peut aussi apporter un plus en terme de simplicité lors d'une demande de prise en charge endovasculaire d'une UNV ou d'un hôpital périphérique vers un centre de neuroradiologie référent interventionnel. Le rapport fournit rapidement et précisément les valeurs des volumes de diffusion, de perfusion et le mismatch, pour valider le « target mismatch » (étude Defuse 2), notamment pour des utilisateurs peu habitués aux fonctionnalités parfois plus complexes des consoles de modalités.

Les utilisateurs experts, pour lesquels la manipulation de la console constructeur ne pose pas de difficulté, trouveront moins d'avantages à une solution logicielle commerciale.

Dans le cadre des établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télé médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) et nécessite donc la possibilité de consulter un rapport synthétique comprenant les données clefs de l'imagerie multimodale.

# Bibliographie

1. Ministère de la santé : "Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux 2010-2014". 2010.
2. Olivot, J.M., Place de L'IRM dans la décision de thrombolyse. *Journal de neurologie*, 2009. 1(8).
3. Hacke, W., et al., Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008. 359(13): p. 1317-29.
4. HAS, Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce. 2009.
5. Chalela, J.A., et al., Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 2007. 369(9558): p. 293-8.
6. Oppenheim, Diagnosis of acute ischaemic stroke with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- weighted sequences. 2000. 42:602-7.
7. Naggara, O., Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale chez l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC, 2005. 30-806-C-10,.
8. Hoa, L'IRM pas à pas.
9. G.Cosnard, Imagerie de diffusion et de perfusion en IRM à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral ischémique. *J Radiol*, 2000.
10. B.Kastler, Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage.
11. Hunter, T.B., D.S. Marcus, and D.B. Witzke, Radiologists' perception of professional journals. *Invest Radiol*, 1993. 28(8): p. 706-9.
12. Simonsen, C.Z., et al., Comparison of gradient- and spin-echo imaging: CBF, CBV, and MTT measurements by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*, 2000. 12(3): p. 411-6.
13. Sanak, D., et al., The role of magnetic resonance imaging for acute ischemic stroke. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2009. 153(3): p. 181-7.
14. Delplanque, D., Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : de la pathologie des vaisseaux aux mécanisme cellulaire. *Correspondance en neurologie vasculaire*, 2005. V.
15. Sevin, M., Prise en charge de l'infarctus cérébral aigu. EMC, 2009.
16. Barber, P.A., et al., Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, 2000. 355(9216): p. 1670-4.
17. Pexman, J.H., et al., Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. 22(8): p. 1534-42.
18. Hacke, W., et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 1995. 274(13): p. 1017-25.
19. Wintermark, M., et al., Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*, 2002. 33(8): p. 2025-31.
20. Wintermark, M., et al., Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 979-85.
21. Salinas, L., Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2011.



22. Bivard, A., et al., Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain*, 2011. 134(Pt 11): p. 3408-16.
23. Araya, P., et al., [Detection of genes associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Chile]. *Rev Med Chil*, 2011. 139(4): p. 467-73.
24. Chandrasekhar, A. and A. Gupta, Nutrition and disease progression pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and post-HAART: can good nutrition delay time to HAART and affect response to HAART? *Am J Clin Nutr*, 2011. 94(6): p. 1703S-1715S.
25. Sigal, A., M.I. Rojas, and E.P. Leiva, Is hydrogen storage possible in metal-doped graphite 2D systems in conditions found on Earth? *Phys Rev Lett*, 2011. 107(15): p. 158701.
26. Ebinger, M., et al., Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke*. 41(2): p. 250-5.
27. Thomalla, G., et al., DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2011. 10(11): p. 978-86.
28. Cho, A.H., et al., Focal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity within acute diffusion-weighted imaging lesions is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Stroke*, 2008. 39(12): p. 3424-6.
29. Fiehler, J., et al., Combination of T2\*W and FLAIR abnormalities for the prediction of parenchymal hematoma following thrombolytic therapy in 100 stroke patients. *J Neuroimaging*, 2009. 19(4): p. 311-6.
30. Fiehler, J., et al., Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*, 2007. 38(10): p. 2738-44.
31. Campbell, B.C., et al., Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke. *Stroke*. 41(1): p. 82-8.
32. Singer, O.C., et al., Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2008. 63(1): p. 52-60.
33. Warach, S., et al., Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 1995. 37(2): p. 231-41.
34. Nagesh, V., et al., Time course of ADCw changes in ischemic stroke: beyond the human eye! *Stroke*, 1998. 29(9): p. 1778-82.
35. Selim, M., et al., Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*, 2002. 33(8): p. 2047-52.
36. Purushotham, A., Apparent Diffusion Coefficient Distinguishes Ischemic Core from Reversible Diffusion Lesions. *Stroke*, 2009.
37. An, H., et al., Signal evolution and infarction risk for apparent diffusion coefficient lesions in acute ischemic stroke are both time- and perfusion-dependent. *Stroke*. 42(5): p. 1276-81.
38. Singer, O.C., et al., Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. *Stroke*, 2009. 40(8): p. 2743-8.
39. Nezu, T., et al., Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*, 2010. 75(6): p. 555-61.

40. Barber, P.A., et al., Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(11): p. 1528-33.
41. Nezu, T., et al., Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Stroke*. 42(8): p. 2196-200.
42. Fiebach, J.B. and P.D. Schellinger, MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: yes. *Stroke*, 2009. 40(8): p. 2906-7.
43. Schellinger, P.D., et al., Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2000. 31(6): p. 1318-28.
44. Kakuda, W., Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 28, 887–891, 2008.
45. Mishra, N.K., et al., Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke*. 41(1): p. e25-33.
46. Buckley, R., Acute endovascular treatment : from target mismatch to clinical outcome. *International stroke conference*, 2012.
47. Kidwell, C.S., et al., Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 1999. 30(6): p. 1174-80.
48. Olivot, J.M., Imagerie de l'infarctus cérébral précoce. *Sang, thrombose, vaisseaux*, 2001. 13(1): p. 30-6.
49. Marks, M.P., et al., Patients with acute stroke treated with intravenous tPA 3-6 hours after stroke onset: correlations between MR angiography findings and perfusion- and diffusion-weighted imaging in the DEFUSE study. *Radiology*, 2008. 249(2): p. 614-23.
50. Olivot, J.M., et al., Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution (DEFUSE). *Stroke*, 2009. 40(10): p. 3245-51.
51. Henry, K., The Hidden Mismatch An Explanation for Infarct Growth Without Perfusion-Weighted Imaging/Diffusion-Weighted Imaging Mismatch in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2011.
52. Lansberg, M.G., et al., Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch models in DEFUSE. *Stroke*, 2007. 38(6): p. 1826-30.
53. Olivot, J.M., Place de l'IRM dans la décision de thrombolyse. 2008.
54. Calamante, F., et al., The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke*. 41(6): p. 1169-74.
55. Olivot, J.M., et al., Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*, 2009. 40(2): p. 469-75.
56. FISHER, M., Use of MRI to Estimate the Therapeutic Window in Acute Stroke Is Perfusion-Weighted imaging/Diffusion-Weighted Imaging Mismatch an EPITHET for Salvageable Ischemic Brain Tissue? *Stroke*, 2008.
57. Campbell, B.C., et al., Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 29(6): p. 592-6.
58. ANAES, Etat des lieux de la téléimagerie médicale en France et perspectives de développement. 2003.

59. FK, M., WEB technology-the future of teleradiology ? Comput Methods Programs Biomed, 2001. 66(1):87-90.
60. Sims, J.R., et al., ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. Neurology, 2009. 72(24): p. 2104-10.
61. Mansell, D., et al., Attitudes toward management of decreased sexual desire in premenopausal women: a national survey of nurse practitioners and physician assistants. J Allied Health, 2011. 40(2): p. 64-71.

**Auteur :** Lesage Alexandre

**Date de soutenance :** 18 septembre 2012

**Titre :** Comparaison des méthodes de quantification du volume des lésions ischémiques par imagerie de diffusion / perfusion à la phase aiguë de l'infarctus cérébral.

**Thèse de doctorat en médecine, Lille.**

**Cadre de classement :** DES de Radiodiagnostic et Imagerie médicale

**Mots-clés :** Imagerie, AVC, thrombolyse, IRM, diffusion, perfusion

**Résumé :**

**Titre :** Comparaison des méthodes de quantification du volume des lésions ischémiques par imagerie de diffusion / perfusion à la phase aiguë de l'infarctus cérébral.

**Contexte :** Comparer plusieurs méthodes de traitement d'imagerie dans le cadre de l'urgence liée à la thrombolyse. Etude de la rapidité, fiabilité, ergonomie et adéquation avec le caractère d'urgence.

**Matériels et méthodes :** étude sur 31 patients. Comparaison de 2 solutions commerciales (Philips® et Oléa Médical®) et d'une méthode de calcul (ABC/2). On compare les mesures de volume (en diffusion et perfusion) ainsi que le temps nécessaire au traitement de l'imagerie pour chaque méthode. Evaluation qualitative des deux solutions logicielles commerciales sur les critères de contraste et de contours.

**Résultats :**

Items numériques : absence de différence significative entre les solutions logicielles pour le temps global de traitement de l'imagerie ( $p=1$ ) et les mesures de volume : diffusion ( $p = 0.9267$ ), perfusion ( $p = 0.9267$ ). La méthode de calcul ABC/2 est plus rapide ( $p=0,0003$ ) mais il existe des différences de volume significatives avec les solutions logicielles : diffusion ( $p=0,0021$ ), perfusion ( $p=0,0003$ ).

Items qualitatifs : meilleure résolution des contours et du contraste sur le logiciel Philips® que Oléa Médical®.

**Conclusion :** Le logiciel commercial Oléa Médical® présente un avantage en ergonomie et en facilité d'utilisation, notamment dans le cadre de la téléimagerie. Il n'est cependant pas indispensable pour les utilisateurs expérimentés, formés à l'utilisation de la solution constructeur Philips®.

**Composition du Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Jean Pierre PRUVO

Assesseurs : Monsieur le Professeur Didier LEYS

Monsieur le Professeur Xavier LECLERC

Madame le Docteur Alexandre MACKOWIAK

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Sébastien VERCLYTTE

**Adresse de l'auteur :**

[Redacted address information]