



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**L'âge cérébral comme nouveau marqueur de santé cérébrale pronostique  
dans l'AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique :**  
Etude d'une cohorte de patients pris en charge au CHRU de Lille entre 2015 et 2020.

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 9 octobre 2024 à 14 heures  
au Pôle Formation

**par Mélanie GUETTIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Grégory KUCHCINSKI**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Sébastien VERCLYTTE**

**Madame le Docteur Hilde HENON**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Martin BRETZNER**

**Travail du Laboratoire L.i.i.F.E - Hôpital Roger Salengro - Lille**

---



### **Avertissement**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	6
RÉSUMÉ .....	8
LISTE DES ABREVIATIONS .....	9
INTRODUCTION.....	10
I. L'AVC ISCHÉMIQUE .....	10
A. Définitions .....	10
B. L'AVC en quelques chiffres .....	11
C. Facteurs de risques .....	12
D. Prise en charge thérapeutique .....	12
1. La thrombolyse intra-veineuse.....	13
2. La thrombectomie mécanique .....	13
II. La thrombectomie mécanique .....	14
A. Technique .....	14
B. Indications .....	15
C. La thrombectomie mécanique en France .....	16
III. La radiologie dans l'AVC.....	17
A. Modalités techniques .....	17
B. Au cœur de la prise en charge .....	25
1. Diagnostic .....	25
2. Orientation thérapeutique .....	25
3. Prévention secondaire .....	26
IV. Les facteurs pronostics de l'AVC.....	27
A. L'âge .....	28
B. La sévérité de l'AVC.....	31
1. Approche clinique.....	31
2. Approche radiologique .....	32
C. La recanalisation.....	34
1. La thrombolyse intra-veineuse.....	34
2. La thrombectomie mécanique .....	35
V. L'âge cérébral et la santé cérébrale.....	36
A. Le vieillissement .....	36
B. Le vieillissement cérébral.....	37
C. Un marqueur de santé cérébral.....	39
1. L'âge cérébral.....	39
2. L'âge cérébral et l'AVC .....	40

VI.	L'intelligence artificielle (IA) médecine .....	41
A.	L'IA dans la santé.....	41
B.	L'IA en radiologie .....	42
C.	L'IA et l'AVC .....	44
VII.	Vers une médecine personnalisée .....	46
	MATERIELS ET METHODES .....	48
I.	Population d'étude.....	48
II.	Collecte des données .....	50
A.	Données cliniques .....	50
B.	Données radiologiques .....	50
III.	Modèle prédictif de l'âge cérébral .....	51
A.	FreeSurfer et SynthSeg .....	51
B.	ElasticNet et modèle d'entraînement .....	52
C.	Un marqueur de l'âge cérébral.....	54
IV.	Analyses statistiques .....	56
	RESULTATS .....	57
I.	Population d'étude.....	57
II.	Prédiction de l'âge cérébral .....	59
III.	Age cérébral et pronostic .....	61
IV.	Les déterminants cliniques de l'âge cérébral .....	62
V.	Les déterminants du pronostic de l'AVC .....	64
A.	La recanalisation.....	64
B.	La gravité de l'AVC .....	65
C.	Les variables cliniques.....	66
	DISCUSSION .....	68
	CONCLUSION .....	76
	ANNEXES .....	84

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Technique de recanalisation par thrombectomie mécanique. Source : Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke de Papanagiotou et Al.(20)	14
Figure 2 - Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. Schlaug et Al	18
Figure 3 - Evolution du signal ADC et diffusion dans le temps. Source : Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. Schlaug et Al	18
Figure 4 – Exemple de lésion ischémique insulaire gauche (territoire ACM superficiel). Source : cohorte AVCSynthseg CHRU Lille	19
Figure 5 - Délai d'apparition hypersignal FLAIR après un AVC ischémique. Source : 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. Thomalla et Al.	20
Figure 6 – Exemple de séquence FLAIR avec flux lents en fronto-pariétal gauche et hypersignal insulaire gauche. Source : cohorte AVCSynthseg CHRU Lille	20
Figure 7 – Exemple de séquence SWI retrouvant un hyposignal de l'ACM correspondant au thrombus. Source : cohorte AVCSynthseg CHRU Lille	21
Figure 8 – Exemple de séquence 3D TOF retrouvant une obstruction proximale de l'ACM gauche. Source : Cohorte AVCSynthseg CHRU Lille	22
Figure 9 – Exemple d'AVCi sylvien droit en TDM cérébrale avec anomalies de densité parenchymateuse et signe de la trop belle artère à droite. Source : Imagerie et accident vasculaire cérébral. Bollaert et Al	23
Figure 10 – Exemple d'hémorragie cérébrale profonde gauche en TDM cérébrale. Source : Radiopedia	24
Figure 11 - Prévalence de l'AVC selon l'âge et le sexe (NHANES 2011–2014). Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update	28
Figure 12 - Incidence de l'AVC selon l'âge, le sexe et l'ethnie (GCNKSS 1999). Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update	29
Figure 13 - Mortalité selon l'âge après un AVCi en Europe. Source : Burden of Stroke in Europe: An Analysis of the Global Burden of Disease Study Findings From 2010 to 2019. Prendes et Al.	29
Figure 14 - Probabilité de décès à 1 an (A) et à 5 ans (B) après un AVC selon l'âge, le sexe et l'ethnie. Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update	30
Figure 15 - Score ASPECTS - Radiopedia	32
Figure 16 - Relation pronostic et volume d'infarctus. Source: Infarct Volume Is a Pivotal Biomarker After Intra-Arterial Stroke Therapy. Yoo et Al.	33
Figure 17 - Probabilité d'évolution favorable après TM selon le volume d'infarctus stratifié sur l'âge. Source « Large Infarct Volume Post Thrombectomy: Characteristics, Outcomes, and Predictors » Tonetti et Al.	33
Figure 18 - Modèle de bouchon. Source: 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie, Rev Prat	36
Figure 19- Evolution des volumes selon les territoires cérébraux. Age-related brain atrophy in healthy subjects in adulthood: A voxel-based morphometry study. Fujita et Al.	38
Figure 20 - Résumé de l'IA Source : CERF Intelligence artificielle	41
Figure 21 - Exemple de détection automatique de nodule pulmonaire. Source : Aidence	43
Figure 22 - Exemple de résultats obtenus via Lobby pour l'évolution des lésions démyélinisantes. Source :	43
Figure 23 - Exemple d'interface Qyscore. Source : Qynaspe.com	44
Figure 24 - Exemple de résultats obtenus à l'aide de RAPID - Source : Données CHRU de Lille	45
Figure 25 - Flow chart population d'étude	49

Figure 26 - Figure – Pipeline de Synthseg et son efficacité sur différentes séquences IRM. Source : FreeSurfer Wiki .....	52
Figure 27 - Schéma explicatif validation croisée imbriquée.....	53
Figure 28 - Schéma explicatif RBA avec prédiction de l'âge dans notre cohorte.....	55
Figure 29 - Scatter plot de la régression linéaire entre l'âge cérébral prédit et l'âge chronologique (n=1554).....	59
Figure 30 - Scatter plot de la régression linéaire entre le RBA et l'âge chronologique (n=1554). .....	60
Figure 31- Box plot RBA et pronostic (n=1296).....	61
Figure 32 - Représentation de l'effet du RBA sur le pronostic selon le NIHSS initial (n=1296).....	65
Figure 33 - Box plot pronostic et RBA à différentes valeurs de NIHSS.....	84

## RÉSUMÉ

**Contexte** : L'âge est un facteur pronostic majeur chez les patients traités pour un AVC ischémique. L'âge cérébral est un marqueur biologique de santé cérébrale. Afin de personnaliser la prise en soin dans l'AVC nous avons analysé l'impact de l'état de santé cérébral dans le pronostic d'AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique.

**Méthode** : Etude d'une cohorte de patients pris en charge au CHRU de Lille pour un AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique entre 2015 et 2020. Prédiction de l'âge cérébral à l'aide d'outils d'intelligence artificielle et mesures de l'association entre âge cérébral et pronostic, déterminants de l'âge cérébral et déterminants du pronostic au sein de la cohorte.

**Résultats** : Un âge cérébral élevé est associé à un mauvais pronostic après un AVC ( $p = 0,0268$ ). Le diabète ( $\beta=1,695$  ;  $p=0,001$ ) et le tabagisme ( $\beta=1,064$  ;  $p=0,01$ ) sont associés à un âge cérébral élevé. La recanalisation (OR=5,72 (IC 3,60-9,09)) et la thrombolyse (OR=2,04 (IC 1,57-2,71)) sont les deux déterminants majeurs du pronostic après un AVC.

**Conclusion** : L'âge cérébral est un biomarqueur de santé cérébrale étroitement lié à la santé cardiovasculaire et un bon indicateur du pronostic après un AVC. Son utilisation permet une médecine personnalisée et discute l'élargissement des indications thérapeutiques.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADC – Coefficient apparent de diffusion  
ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score  
AVC – Accident vasculaire cérébral  
DT2 - Diabète de type 2  
HTA - Hypertension artérielle  
IRM – Imagerie par résonance magnétique  
LCS – Liquide cérébro-spinal  
mTICI – modified Thrombolysis In Cerebral Infarction  
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale  
OR – Odds ratio  
ORs – Odds ratio standardisé  
PAS – Pression artérielle systolique  
PAD – Pression artérielle diastolique  
RBA – Relatif Brain Age pour âge cérébral relatif  
SB – Substance blanche  
SG – Substance grise  
TDM - Tomodensitométrie  
TIV – Thrombolyse intra-veineuse  
TM – Thrombectomie mécanique  
USINV – Unité de soins intensifs neurovasculaires

## **INTRODUCTION**

### **I. L'AVC ISCHÉMIQUE**

#### **A. Définitions**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une entité des maladies cardiovasculaires qui se manifeste par l'apparition brutale d'un déficit neurologique focal dû à des lésions cérébrales d'origine vasculaire.

Il peut être de nature ischémique (80% des cas) ou hémorragique (20% des cas) (1).

L'origine ischémique est définie par l'obstruction d'une artère cérébrale, soit par mécanisme thrombotique, embolique ou hémodynamique.

Cette obstruction est responsable d'une altération du débit sanguin cérébral, responsable d'une diminution des apports cérébraux en oxygène et glucose nécessaires à l'homéostasie cellulaire.

Il en résulte des dommages cellulaires aboutissant à la nécrose et constituant un infarctus cérébral.

Cet infarctus se traduit par l'apparition d'un déficit neurologique brutal, d'emblée maximal avec des symptômes variant selon le territoire atteint.

Les symptômes les plus courants sont un déficit sensitivo-moteur d'un membre ou d'un hémicorps, des troubles phasiques, des troubles visuels ou des troubles de l'équilibre.

On différencie les AVC issus de la circulation antérieure (artères carotides, cérébrales antérieures et moyennes, artères ophtalmiques et artères choroïdiennes antérieures) ou de la circulation postérieure (artères cérébrales postérieures, artère vertébrales, artères cérébelleuses et tronc basilaire).

## **B. L'AVC en quelques chiffres**

En 2019 dans le monde, on compte 101 millions de patients atteints pour une incidence de 12,2 millions nouveaux patients/an.

Longtemps classé comme la 2<sup>e</sup> cause de la mortalité dans le monde après l'infarctus du myocarde (2) avec 6,5 millions de décès, l'apparition de la pandémie COVID 19 l'a reclassé au 3<sup>e</sup> rang en 2021 (3).

En 2019, la France compte 800.000 patients atteints pour une incidence de 150.000 nouveaux patients/an, équivalent à un AVC toutes les 4 minutes (4).

Entre 1990 et 2019, on a observé une augmentation de 70 % de l'incidence, de 85% de la prévalence et de 43% de la mortalité en lien avec l'augmentation de l'espérance de vie.

Entre 1990 et 2019, augmentation de 22% de la prévalence et de 15% de l'incidence mondiales chez les sujets de moins de 70 ans, tendance également constatée en France (5).

L'étude de Wafa et Al. a estimé une augmentation de 3% de l'incidence et de 27 % de la prévalence en Europe entre 2017 et 2047 (6).

Ses conséquences sont nombreuses et variées (2,6) :

- 1<sup>ère</sup> cause de décès chez la femme et de la 2<sup>ème</sup> cause chez l'homme après le cancer.
- 1<sup>ère</sup> cause de handicap non traumatique acquis : 70% des patients gardant des séquelles et 30% des patients seulement reprenant une activité professionnelle.
- 2<sup>ème</sup> cause de démence derrière la maladie d'Alzheimer.
- 30% des patients développent par la suite des troubles de l'humeur à type de dépression.
- 120.000 hospitalisations chez l'adulte par an en France.
- 7<sup>e</sup> cause d'ALD en France en 2017 (7)

Son coût pour notre système de santé est majeur. Il est évalué à 8 – 10 milliards d'euros.

### **C. Facteurs de risques**

Appartenant au spectre des maladies cardiovasculaires, l'AVC partage de nombreux facteurs de risques communs à ceux de l'infarctus du myocarde :

- L'hypertension artérielle, déterminant majeur du risque d'AVC (8), on estime qu'une réduction de 10 mmHg de la PAS est associée à une réduction de 41% du risque d'AVC (9)
- La fibrillation atriale majore de 5 fois le risque d'AVC (10)
- Le diabète majore le risque de 3 à 4 fois (11), plus particulièrement chez les patients de moins de 65 ans (12)
- Le tabagisme actif avec un risque majoré de 2 à 4 fois par rapport à l'absence de tabagisme ou à un tabagisme sevré depuis plus de 10 ans (13). Son effet est synergique en cas d'HTA (14) et de contraception orale oestroprogestative (15)
- Les dyslipidémies. Le contrôle de l'hypercholestérolémie par les statines diminue le risque d'AVC (16)
- L'activité physique. Un faible niveau d'activité physique est associé à un risque d'AVC augmenté (17) alors que la pratique d'une activité physique régulière est associée à un risque d'AVC diminué (18).

### **D. Prise en charge thérapeutique**

Chaque minute d'ischémie cérébrale est associée à une perte neuronale estimée à 2 millions de cellules, expliquant l'adage « Time Is Brain » (19).

Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique avec pour principal objectif la restauration du débit sanguin cérébral via la lyse du caillot sanguin.

Le patient est orienté vers une « unité de soins intensifs neurovasculaires » (USINV) lui permettant un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée.

Sa prise en charge doit être la plus rapide possible afin de pouvoir bénéficier d'une thrombolyse intraveineuse (TIV) et/ou d'une thrombectomie mécanique (TM).

### **1. La thrombolyse intra-veineuse**

Instaurée dans les années 1995, elle consiste en l'administration par voie veineuse périphérique d'un agent fibrinolytique, le rt-PA (*recombinant tissue-Plasminogen Activator*), dont le but est de dissoudre le caillot sanguin.

La molécule possédant l'AMM est l'ALTEPLASE à la dose de 0,9 mg/kg (dose maximale de 90 mg), sous la forme d'un bolus de 10% de la dose puis de l'administration lente et continue sur 1h des 90% restants de la dose (20).

Son risque principal est hémorragique. Il est majoré selon le délai de l'ischémie, la gravité de l'AVC et l'âge (21).

Elle doit être instaurée dans les 4h30 suivant le début des symptômes, ou jusqu'à 6h dans certains cas, sans limite d'âge (22).

### **2. La thrombectomie mécanique**

Instaurée dans les années 2015, elle a pour objectif de rétablir la circulation artérielle en procédant directement à l'extraction du caillot.

*Elle sera abordée plus en détail dans le chapitre suivant.*

## II. La thrombectomie mécanique

### A. Technique

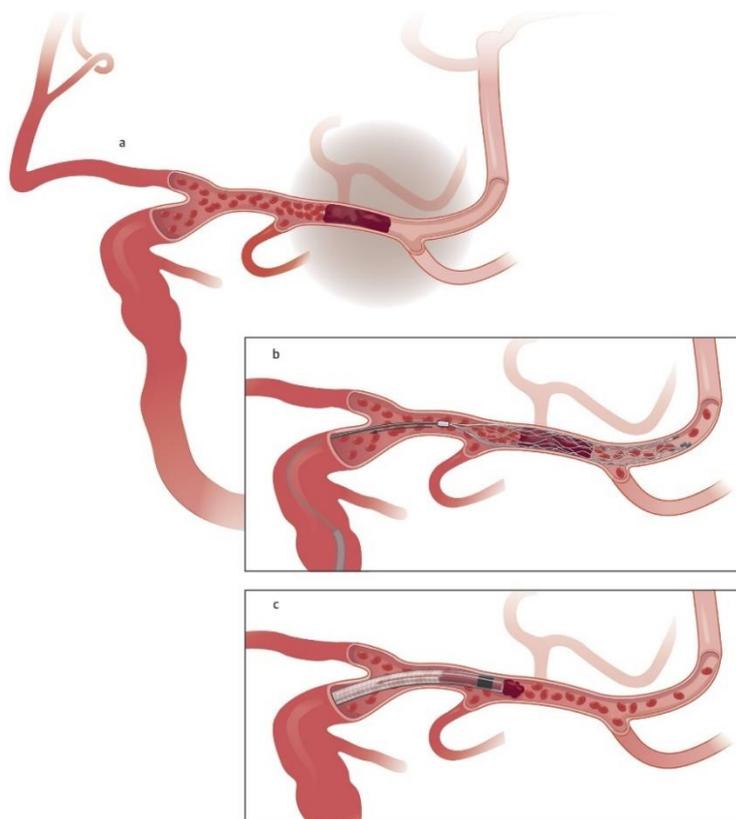
C'est une méthode interventionnelle réalisée sous contrôle scopique par un neuroradiologue interventionnel.

Il s'agit d'un geste invasif nécessitant un abord artériel par voie fémorale commune ou radiale.

A l'aide d'un cathéter guide, on réalise un cathétérisme artériel carotidien puis cérébral progressif jusqu'au niveau de l'artère occluse.

Une fois au contact du thrombus, on procède à son extraction soit à l'aide d'un cathéter de thrombo-aspiration, soit d'un stent-retriever déployé autour du caillot puis extrait après un ou plusieurs passages. Dans certain cas les deux techniques sont combinées.

Le geste peut être réalisé sous sédation consciente ou sous anesthésie générale.



Papanagiotou, P. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2016; 9(4):307-17.

Figure 1 - Technique de recanalisation par thrombectomie mécanique. Source : Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke de Papanagiotou et Al. (20)

Avant retrait du matériel, on réalise une dernière série angiographique afin d'apprécier la qualité de la recanalisation selon l'utilisation du score mThrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI).

#### Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale

mTICI Grades	Definitions
Grade 0	No perfusion
Grade 1	Antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion
Grade 2a	Antegrade reperfusion of less than half of the occluded target artery previously ischemic territory (eg, in 1 major division of the MCA and its territory)
Grade 2b	Antegrade reperfusion of more than half of the previously occluded target artery ischemic territory (eg, in 2 major divisions of the MCA and their territories)
Grade 3	Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

MCA indicates middle cerebral artery; and mTICI, Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale.

Tableau 1 - Score mTICI. Source : Recommendations on Angiographic Revascularization Grading

La reperfusion est jugée satisfaisante à partir d'un score TICI 2b.

## B. Indications

Elle est indiquée dans les AVC avec occlusion d'une artère cérébrale antérieure de gros calibre (jusqu'en M2 proximale) dans les 6h du début des symptômes avec NIHSS > 5.

Elle peut être réalisée en complément de la TIV, ou bien seule, si celle-ci est contre-indiquée.

Un âge élevé (> 80 ans) ne constitue pas une contre-indication.

Les études DAWN (23) et DEFUSE-III (24) ont élargi les indications jusqu'à 16h voire 24h du début des symptômes chez certains patients, pour lesquels l'utilisation de l'imagerie avancée, via la séquence de perfusion, retrouve un profil favorable à la revascularisation.

Pour l'étude DEFUSE- III ces critères radiologiques sont (25) :

- Un volume ischémique < 70 ml
- Un volume hypoperfusé (défini par un Tmax > 10 sec) < 100 ml
- Un mismatch perfusion/diffusion > 1,8 avec une différence de volume perfusion – diffusion > 15 ml.

Pour l'étude DAWN les critères de mismatch clinico-radiologique sont (23) :

- Un volume ischémique < 21 ml avec un NIHSS  $\geq$  10 chez  $\geq$  80 ans
- Un volume ischémique < 31 ml avec un NIHSS  $\geq$  10 chez < 80 ans
- Un volume ischémique > 31 ml et  $\leq$  51 cm<sup>3</sup> avec un NIHSS  $\geq$  20 chez < 80 ans

### **C. La thrombectomie mécanique en France**

Selon une enquête réalisée par la SFNR en 2020, 42 centres de Neuroradiologie Interventionnelle (NRI) pratiquent la thrombectomie.

L'activité est en constante augmentation depuis son développement en 2015, avec 2822 gestes réalisés en 2015 contre 7189 en 2020.

Depuis 2021 on constate une hausse régulière d'environ 3%.

Elle s'accompagne de l'augmentation du nombre de praticiens spécialisés avec 137 neuroradiologues interventionnels titulaires et 43 en formation recensés en 2020.

En 2018, les 3 centres possédant la plus grosse activité sont les sites de Lille, Bordeaux et Montpellier.

A Lille, l'équipe de NRI est composée de 8 neuroradiologues interventionnels titulaires. En 2023, 525 gestes de TM ont été réalisés contre 155 en 2015.

### III. La radiologie dans l'AVC

#### A. Modalités techniques

L'IRM cérébrale est l'examen réalisé en 1<sup>ère</sup> intention en cas de suspicion d'AVC (26).

C'est une modalité d'imagerie non irradiante, basée sur l'utilisation d'un champ magnétique permettant d'obtenir une résolution en contraste.

En raison du champ magnétique elle est contre-indiquée chez les patients porteurs de dispositifs implantables.

Son interprétation est basée sur l'analyse combinée d'un protocole optimisé de 4 séquences obtenues en moyenne en moins de 10 minutes.

Au CHRU de Lille, le protocole thrombolyse est obtenu en : 9min 18s.

- Axiale diffusion : 1min 53s
- Axiale T2 FLAIR : 2min 20s
- 3D SWI : 2min 24s ou T2\* en 1min 03s
- 3D TOF rapide : 2min 41s

Par analogie, le temps d'acquisition des images nécessite la possibilité de maintien d'une immobilité pendant cette durée, problématique chez les patients agités.

#### Séquence de Diffusion et Cartographie ADC :

Une lésion ischémique est visible sous la forme d'un hypersignal diffusion associé à une restriction sur la cartographie ADC (valeur ADC < 620 mm<sup>2</sup>/sec.).

Cette présentation traduit l'œdème cytotoxique secondaire à l'arrêt de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, qui entraîne une accumulation intracellulaire des molécules d'eau et une diminution extracellulaire responsable d'une réduction du mouvement brownien des molécules d'eau.

Ce mécanisme d'apparition précoce explique les possibilités de diagnostic dès la première heure.

Au stade hyperaigu, l'ADC est la variable se modifiant le plus précocement avant même l'obtention d'un hypersignal en diffusion.

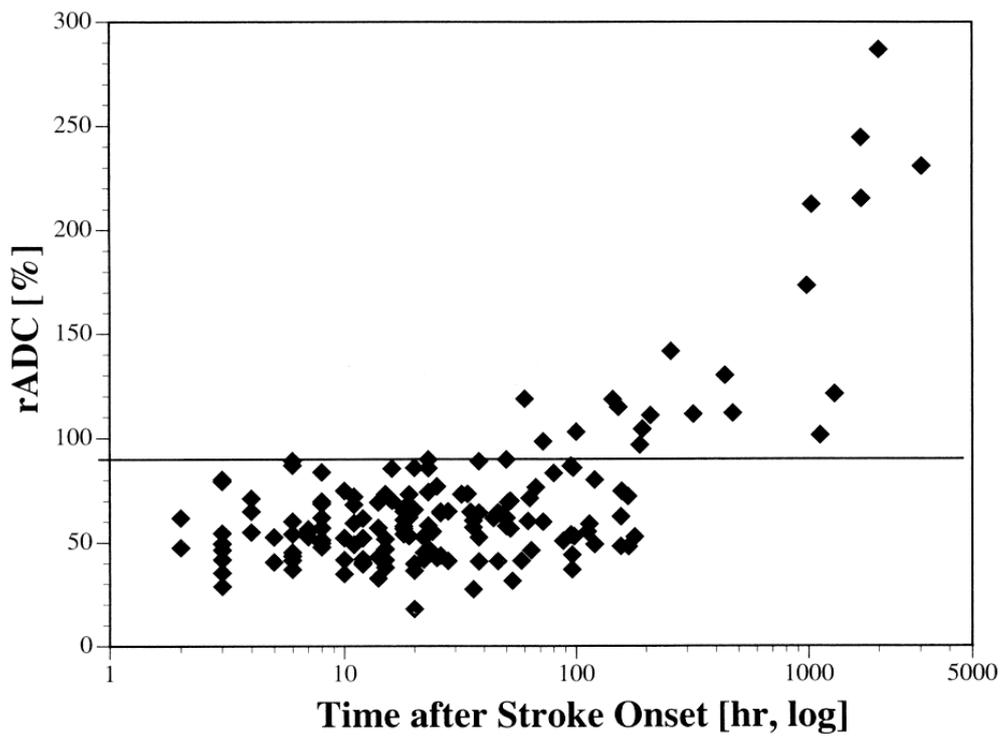


Figure 2 - Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. Schlaug et Al

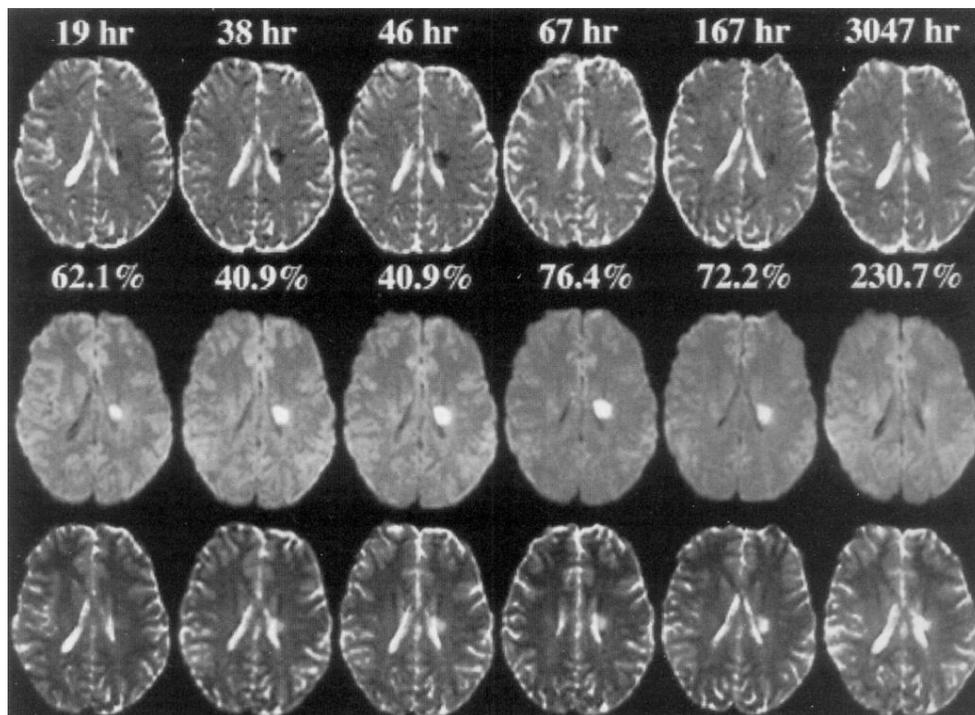


Figure 3 - Evolution du signal ADC et diffusion dans le temps. Source : Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. Schlaug et Al

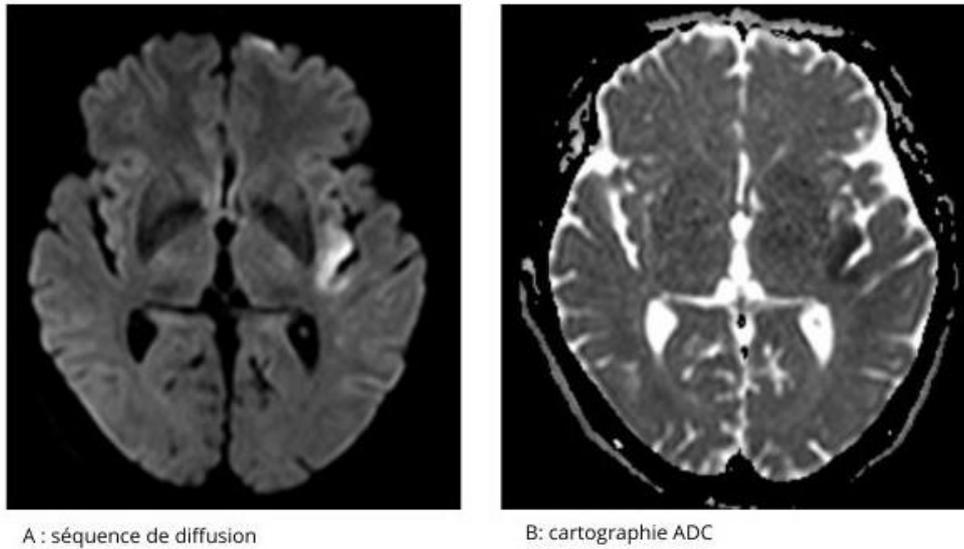


Figure 4 – Exemple de lésion ischémique insulaire gauche (territoire ACM superficiel). Source : cohorte AVCSynthseg CHRU Lille

### Séquence T2- FLAIR :

Les premières anomalies de signal visibles sont de nature vasculaire avec l'apparition de « flux lents », hypersignaux serpiginieux au sein des espaces sous-arachnoïdiens du territoire occlus, en lien avec le ralentissement de la circulation artérielle.

Les anomalies de signal parenchymateuse, sous la forme d'un hypersignal, sont d'apparition plus tardives et expliquées par l'œdème vasogénique secondaire à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), traduisant l'accumulation des molécules d'eau dans le secteur extracellulaire.

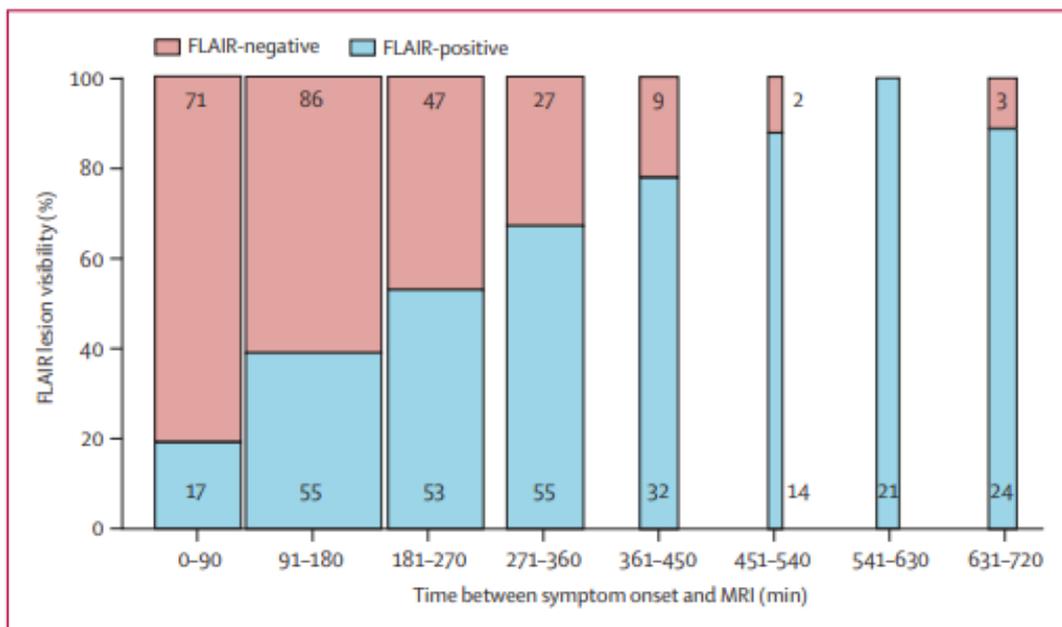


Figure 5 - Délai d'apparition hypersignal FLAIR après un AVC ischémique. Source : DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. Thomalla et Al.

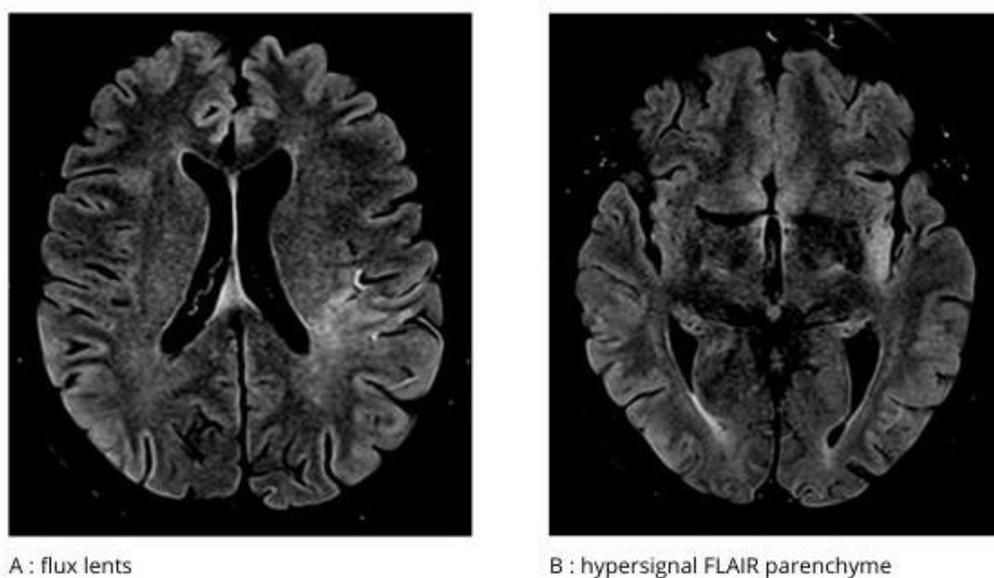


Figure 6 – Exemple de séquence FLAIR avec flux lents en fronto-pariétal gauche et hypersignal insulaire gauche. Source : cohorte AVCSyntheseg CHRU Lille

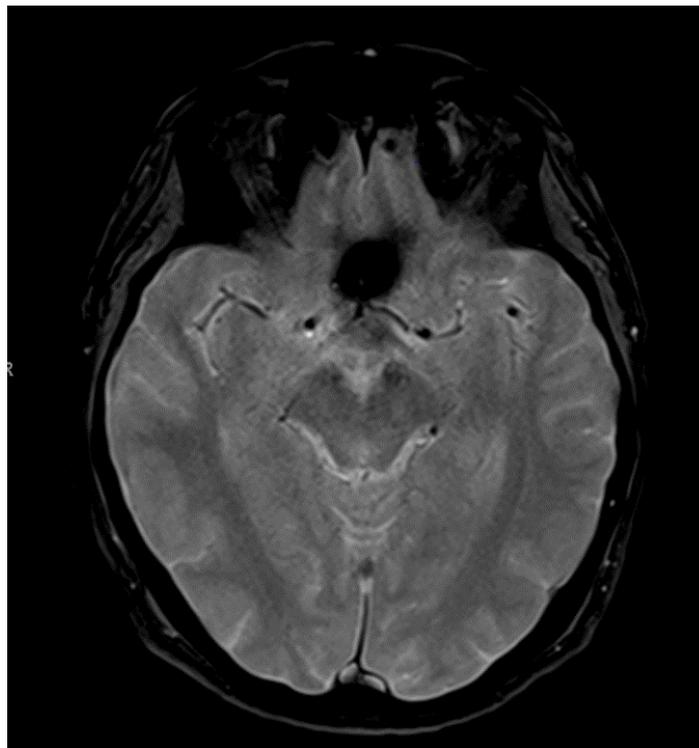
### Séquence T2\* ou SWI :

Le fer au sein de la désoxyhémoglobine des globules rouges est responsable d'un effet paramagnétique à l'origine d'un hyposignal.

En cas de thrombus proximal, il peut être visible sous la forme d'un hyposignal sur le trajet d'une branche artérielle du polygone de Willis.

Un remaniement hémorragique du territoire ischémique est visualisé sous la forme d'un hyposignal au sein de l'infarctus.

Elle permet le diagnostic différentiel avec une hémorragie parenchymateuse, sous-arachnoïdienne, sous-durale ou extra-durale selon sa localisation.



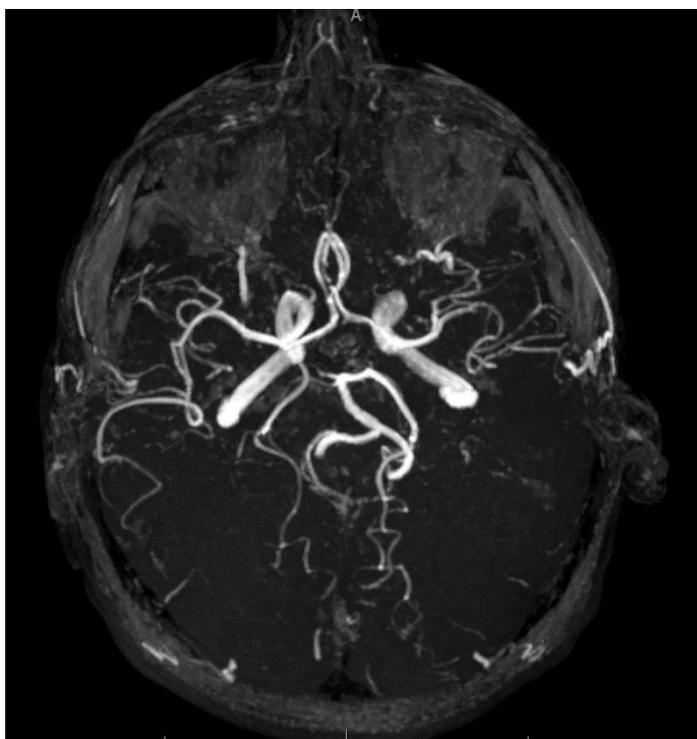
*Figure 7 – Exemple de séquence SWI retrouvant un hyposignal de l'ACM correspondant au thrombus. Source : cohorte AVCSynthseg CHRU Lille*

### Acquisition 3D TOF (Time of Flight) :

Il s'agit d'une séquence visualisant le réseau artériel intracérébral incluant la terminaison des artères vertébrales, des artères carotides internes et les branches proximales du polygone de Willis, sans injection de gadolinium.

Elle confirme l'obstruction artérielle devant l'interruption brutale d'une branche artérielle.

Elle permet de visualiser des sténoses devant la présence d'anomalies de calibre à type de rétrécissements.



*Figure 8 – Exemple de séquence 3D TOF retrouvant une obstruction proximale de l'ACM gauche. Source : Cohorte AVCSynthseg CHRU Lille*

En cas d'impossibilité d'accès ou de contre-indication à l'IRM, il est possible de réaliser un scanner cérébral.

Il s'agit d'une méthode d'imagerie irradiante, de réalisation plus rapide (moins de 5min) et bénéficiant d'une plus grande disponibilité. Toutefois sa sensibilité et sa spécificité sont inférieures

à l'IRM dans les premières heures de l'ischémie en raison de l'apparition retardée des signes d'ischémie en contraste spontané (27,28).

Ces signes sont :

- Une dédifférenciation de la substance blanche/substance grise (Figure 9)
- Un effacement des sillons corticaux, traduisant l'œdème cérébral (Figure 9)
- Un effacement des noyaux gris centraux en cas d'atteinte profonde
- Le signe de la « trop belle artère » en rapport avec l'hyperdensité spontanée du thrombus frais (Figure 9a)

L'injection de produit de contraste iodé permet une étude vasculaire plus fine à la recherche d'un défaut d'opacification artérielle et permet dans certains cas la réalisation d'une perfusion.

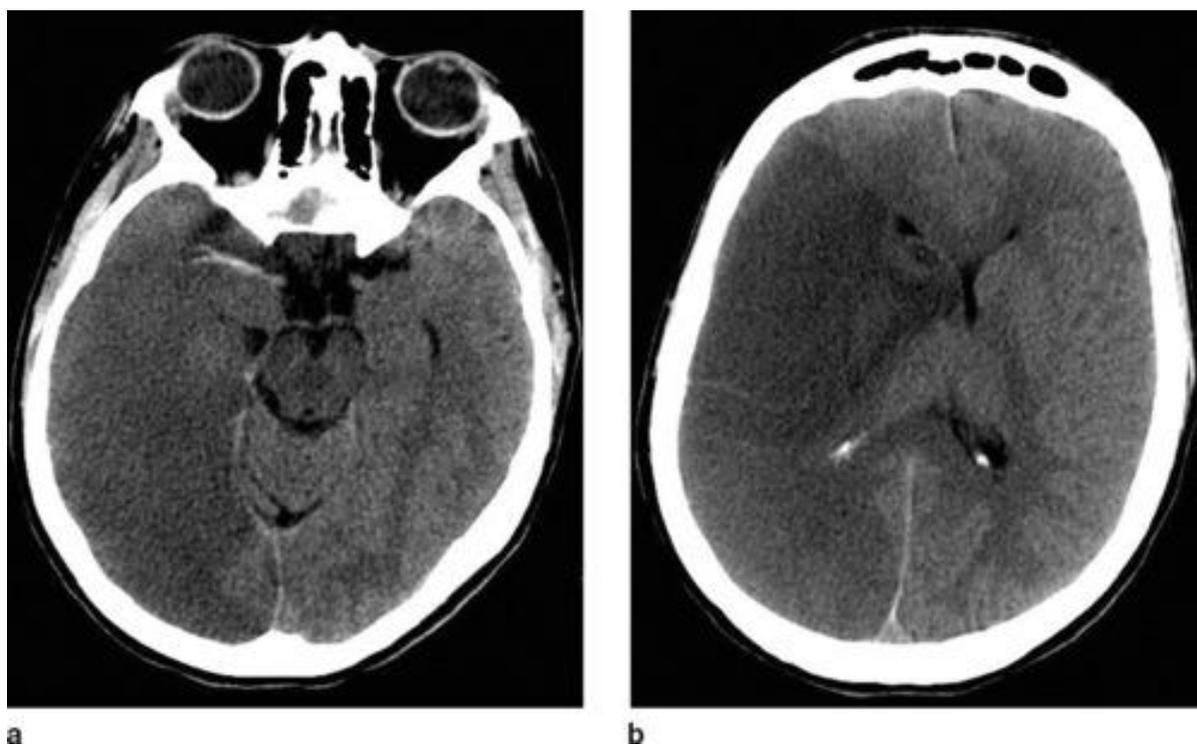


Figure 9 – Exemple d'AVC<sub>i</sub> sylvien droit en TDM cérébrale avec anomalies de densité parenchymateuse et signe de la trop belle artère à droite. Source : Imagerie et accident vasculaire cérébral. Bollaert et Al

Il présente l'avantage de pouvoir éliminer rapidement une origine hémorragique, visible sous la forme d'une hyperdensité parenchymateuse ou extra-axiale spontanée.



Figure 10 – Exemple d'hémorragie cérébrale profonde gauche en TDM cérébrale. Source : Radiopedia

## **B. Au cœur de la prise en charge**

La radiologie a un rôle central dans la prise en charge de l'AVC puisqu'elle intervient à plusieurs niveaux grâce à la variété des informations obtenues.

### **1. Diagnostic**

Elle confirme le diagnostic d'AVC en visualisant un infarctus cérébral associé à une occlusion artérielle et élimine les diagnostics différentiels.

Les « stroke mimics » sont fréquents et responsables de 30% des déficits neurologiques.

Ils correspondent à l'ensemble des étiologies de déficit focal d'origine non vasculaire, chez des patients souvent plus jeunes, parmi lesquels : l'œdème post-ictal, l'hypoglycémie, le PRES, l'aura migraineuse, l'encéphalite herpétique, les tumeurs cérébrales etc... (29).

### **2. Orientation thérapeutique**

L'analyse de certains critères radiologiques oriente sur l'approche thérapeutique la plus adaptée au patient.

La visualisation d'hémorragie cérébrale ferait discuter la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse (21).

Elle permet d'approcher le délai de l'ischémie grâce au mismatch diffusion-FLAIR, présent en cas de lésion récente estimée à moins de 4h30 (30). Ce critère radiologique est particulièrement utile dans les cas où l'horaire de début des symptômes est indéterminé, comme pour les AVC du réveil (30,31)

La visualisation et la localisation de l'occlusion artérielle permet de discuter la réalisation d'une thrombectomie mécanique en cas d'occlusion proximale (32).

En cas de symptômes évoluant depuis plus de 6 heures, la réalisation d'une imagerie de perfusion permet une analyse microvasculaire à la recherche d'une zone de pénombre.

La zone de pénombre correspond au volume de parenchyme non ischémique en hypoperfusion, potentiellement récupérable (33), constituant la cible du traitement de l'AVC. Sa présence permet de discuter la réalisation d'une thrombolyse intra-veineuse ou d'une thrombectomie mécanique dans un délai retardé.

### **3. Prévention secondaire**

Le diagnostic étiologique de l'AVC permet d'adapter la prise en charge thérapeutique afin de lutter contre la récurrence.

Parfois approché lors de l'imagerie à la phase aiguë, il est essentiellement permis par le bilan radiologique complémentaire réalisé dans les jours suivant.

Ce bilan permet de statuer sur le mécanisme en cause et permet d'approcher le terrain vasculaire du patient à l'aide de l'étude couplée du parenchyme et des troncs supra-aortiques par ARM.

En cas d'origine cardio-embolique suspectée, le patient bénéficiera d'un bilan cardiovasculaire avec discussion de l'introduction d'une anticoagulation.

La visualisation d'une sténose carotidienne significative fera discuter la réalisation d'une thromboendartériectomie.

La visualisation de signes IRM orientant vers une microangiopathie hypertensive justifiera une prise en charge adaptée de l'hypertension artérielle.

Cette démarche d'analyse radiologique, s'intègre dans le cadre de la médecine personnalisée en orientant la prise en soins du patient.

#### IV. Les facteurs pronostics de l'AVC

Pronostic, du latin *prognosticus* et du grec *prognôstikos*, signifie « connaître d'avance ».

En médecine, il désigne les prévisions faites par le médecin sur l'évolution et l'aboutissement d'une maladie.

Dans l'AVC, on peut le diviser en pronostic précoce (mortalité et récurrence précoce) et tardif (mortalité, récurrence tardive et handicap fonctionnel).

Bien que difficilement généralisables, des scores tels que ASTRAL (34), PLAN (35), iSCORE (36) ou encore THRIVE (37) estiment le pronostic des patients après un AVC.

Une méta-analyse de Drozdowska et Al. publiée en 2019 s'est penchée sur ces différents scores en analysant leurs principaux déterminants, démontrant ainsi que certains paramètres sont généralement reconnus dans la littérature comme liés au pronostic après un AVC (38).

Scale	Age	Sex	Pre-stroke functional status	Comorbidity	Time from symptom onset	Acute physiology	Stroke severity	Stroke classification	Imaging findings	Treatment
Astral	Green fill				Green fill	Green fill	Green fill			
Dragon			Green fill		Green fill	Green fill	Green fill		Green fill	
FSV								Green fill		
iScore	Green fill		Green fill	Green fill		Green fill		Green fill		
PLAN			Green fill	Green fill						
SNARL							Green fill	Green fill	Green fill	
SOAR			Green fill					Green fill		
SPI				Green fill		Green fill		Green fill		
S-TPI	Green fill	Green fill			Green fill	Green fill	Green fill			
THRIVE	Green fill			Green fill	Green fill	Green fill	Green fill		Green fill	Green fill

Green fill denotes inclusion of a variable from the given category in a prognostic scale.

Tableau 2 - Résumé des scores pronostics de l'AVC. Source : *Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. Drozdowska et Al*

On retrouve comme principaux déterminants communs à tous ces scores, l'âge et la sévérité de l'AVC approché par le score NIHSS.

Dans l'étude de Renz et Al, un âge avancé et un NIHSS élevé sont des facteurs de risques indépendants de mortalité précoce avec respectivement un HR de 1,12 (IC 1,05-1,19) et de 1,15 (IC 1,05-1,25) ; p-value < 0,001 (39).

Bien qu'elle soit peu intégrée dans les scores pronostics, la recanalisation est un déterminant majeur du pronostic.

## A. L'âge

Selon la Société Française NeuroVasculaire, 75% des patients avec un AVC ont plus de 65 ans. Les taux de prévalence et d'incidence augmentent avec l'âge (Figures 11 et 12).

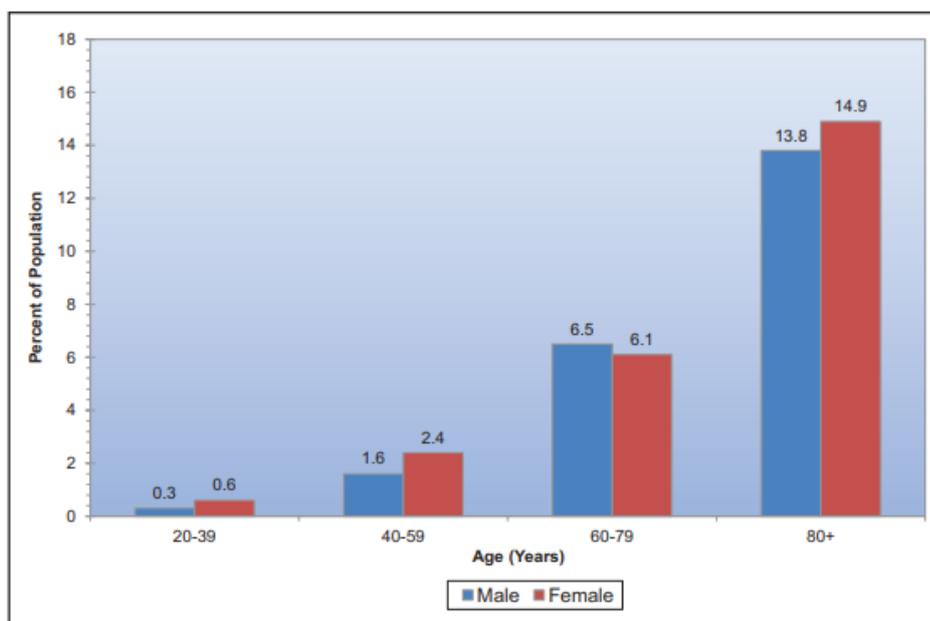


Figure 11 - Prévalence de l'AVC selon l'âge et le sexe (NHANES 2011–2014). Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update

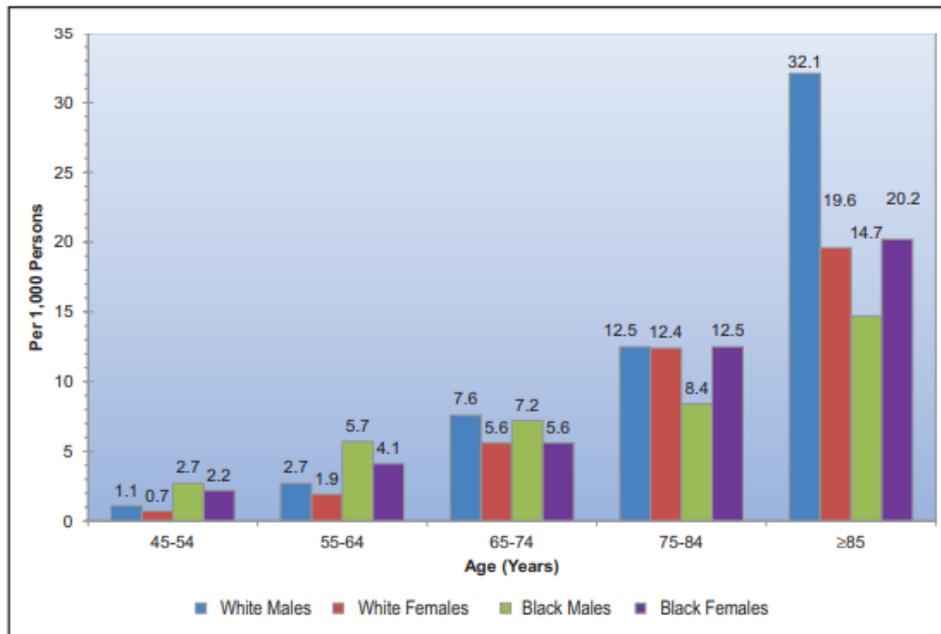


Figure 12 - Incidence de l'AVC selon l'âge, le sexe et l'ethnie (GCNKSS 1999). Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update

Un âge élevé (> 80 ans) est associé à un risque plus élevé de mortalité et de handicap fonctionnel (40), à une durée d'hospitalisation plus longue (41) et à une probabilité de retour à domicile après hospitalisation moins élevée (42).

### Deaths per 100,000, by age (70+ and <70)

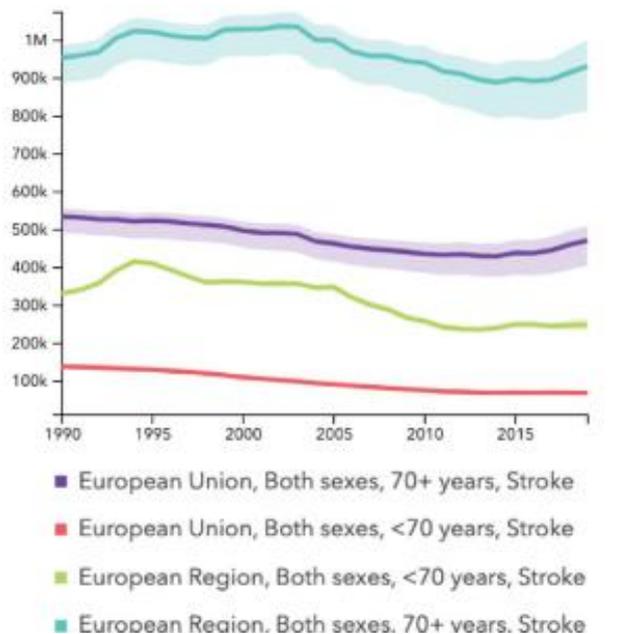
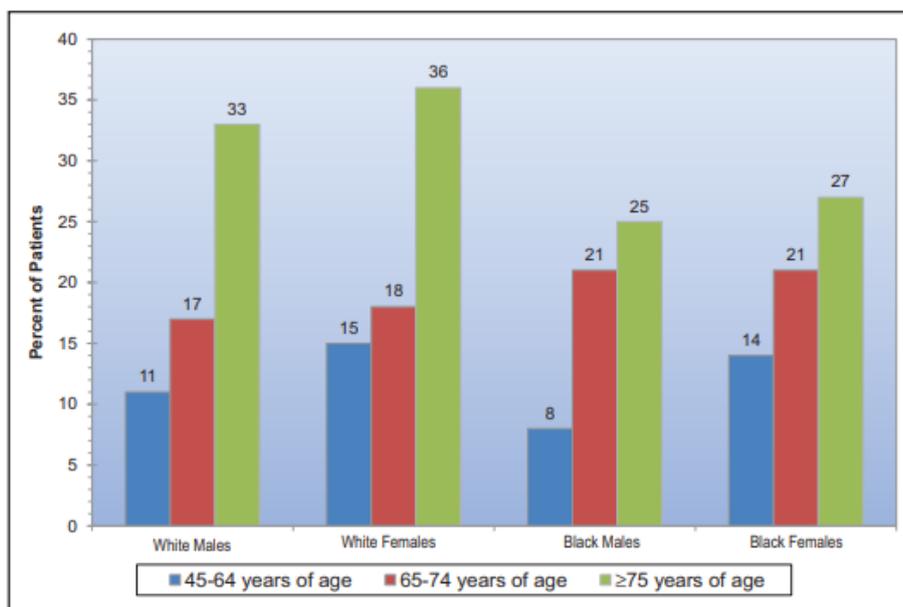
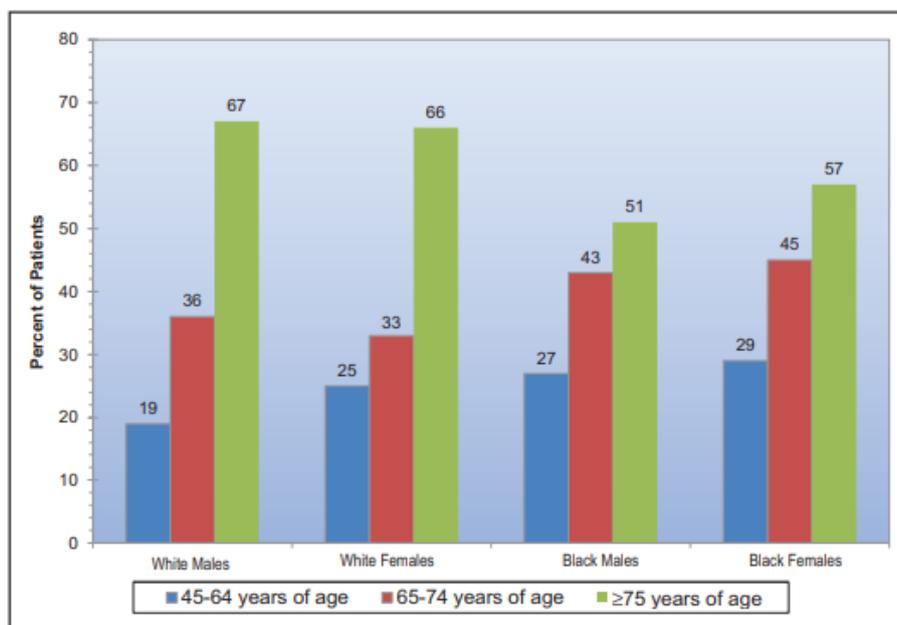


Figure 13 - Mortalité selon l'âge après un AVCi en Europe. Source : Burden of Stroke in Europe: An Analysis of the Global Burden of Disease Study Findings From 2010 to 2019. Prendes et Al.

De la même façon, un rapport de la AHA de 2017 retrouve que le risque de décès à 1 an et 5 ans après un AVC est plus élevé chez les patients de plus de 75 ans avec un taux de mortalité globale supérieur chez les patients de plus de 70 ans (1).



A



B

Figure 14 - Probabilité de décès à 1 an (A) et à 5 ans (B) après un AVC selon l'âge, le sexe et l'ethnie. Source: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update

L'étude de Fonarow et Al. a retrouvé une augmentation de 27% de la mortalité intra-hospitalière par décennie ajoutée (43).

D'un point de vue physiopathologique, le volume d'infarctus nécessaire à la constitution d'un handicap définitif diminue avec l'âge (44) supposant que la microangiopathie en lien avec l'âge est associée à une moindre tolérance à l'ischémie (45).

La constatation que certains sujets très âgés ont peu de handicap après un AVC suggère que l'âge n'est pas le seul marqueur pronostic du patient.

## **B. La sévérité de l'AVC**

### **1. Approche clinique**

L'évaluation clinique initiale du patient est réalisée avec l'aide du score NIHSS.

Son utilisation a été largement répandue après les études randomisées sur la thrombolyse intraveineuse en raison de sa praticité (réalisable au lit du patient) et de sa reproductibilité.

Il évalue selon plusieurs items, le niveau de conscience, le champ visuel, la motricité, la sensibilité, le langage et la négligence. Sa cotation varie de 0 à 42.

Il permet de classer l'AVC selon cinq catégories :

- Score entre 1 et 4 : AVC mineur
- Score entre 5 et 15 : AVC modéré
- Score entre 15 et 20 : AVC sévère
- Score > 20 : AVC grave

Les recommandations de la thrombolyse intra-veineuse faisant suite aux essais randomisés comme ECASS-IV, sont basées sur un score NIHSS compris entre 4 et 24 (46), principalement en raison du risque hémorragique pour les NIHSS élevés.

Pour ce qui est de la thrombectomie mécanique, les études comme DEFUSE III sont basées sur un score NIHSS  $\geq 5$  (25), témoignant d'un AVC suffisamment sévère pour justifier un geste invasif. La gravité de l'AVC est un marqueur pronostic important car un score NIHSS élevé est associé à un risque accru de remaniements hémorragiques symptomatiques après un AVC (47) et à un risque augmenté de mortalité à 30 jours (43,48–50).

## 2. Approche radiologique

L'imagerie initiale permet d'approcher la gravité de l'AVC à l'aide de l'estimation du volume ischémique.

Le volume de l'infarctus peut être apprécié de manière quantitative à l'aide de logiciels automatiques ou semi-automatiques et de manière semi-quantitative par l'utilisation du score ASPECT, utilisable en TDM comme en IRM.

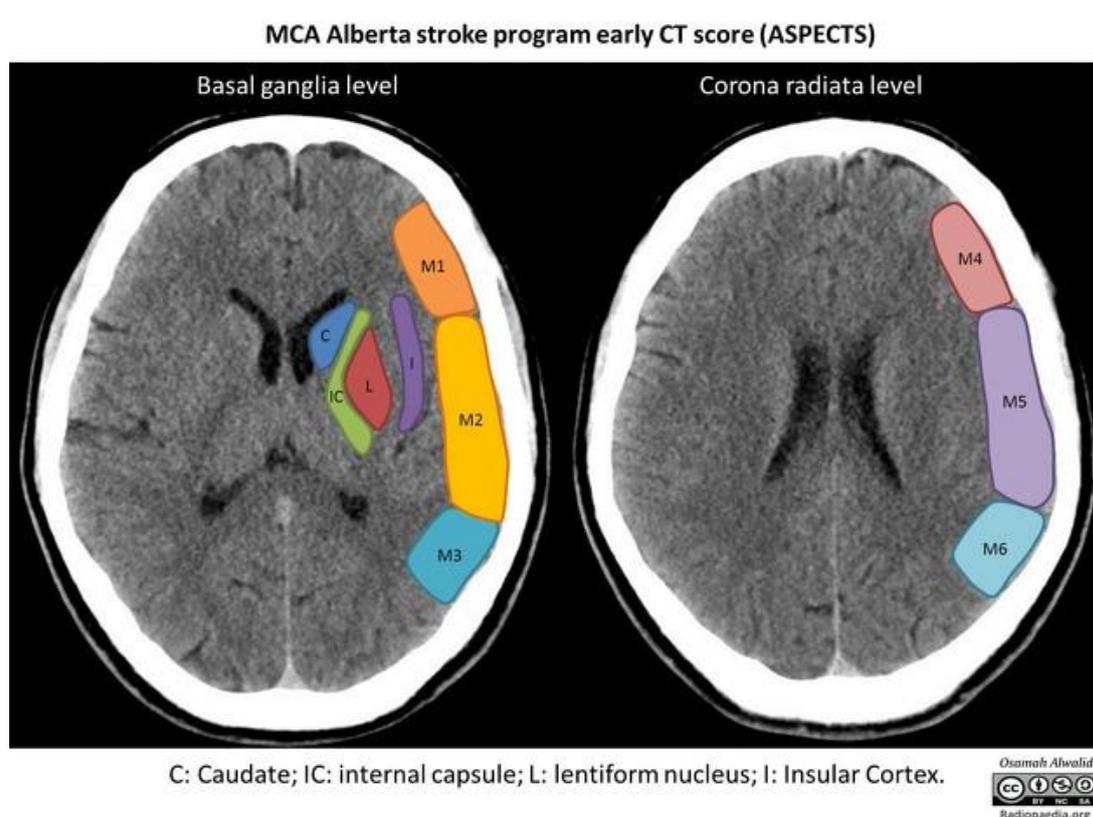


Figure 15 - Score ASPECTS - Radiopedia

Il a été démontré une association entre le volume ischémique initial et le score NIHSS (51).

L'étude de Yoo et Al a montré que l'augmentation du volume d'infarctus est associée à un mauvais pronostic (52).

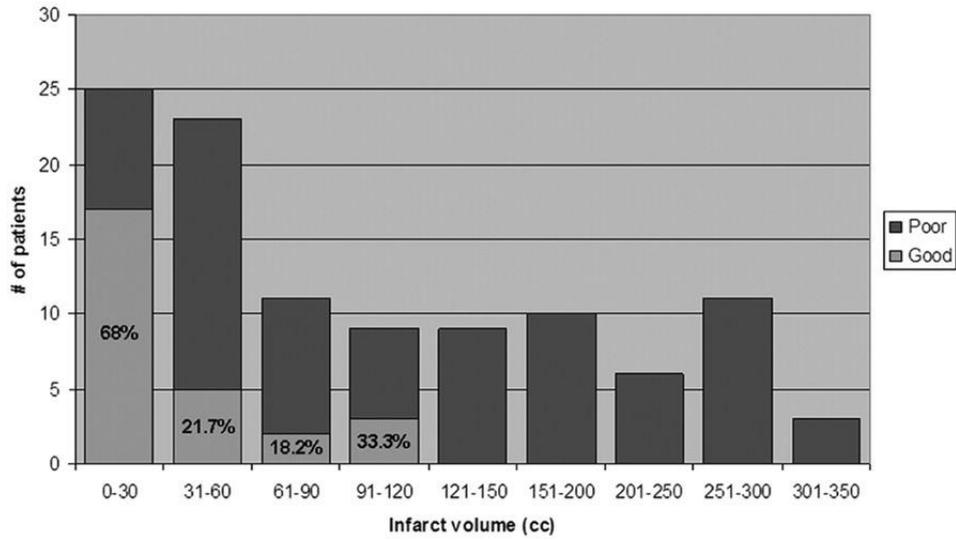


Figure 16 - Relation pronostic et volume d'infarctus. Source: *Infarct Volume Is a Pivotal Biomarker After Intra-Arterial Stroke Therapy*. Yoo et Al.

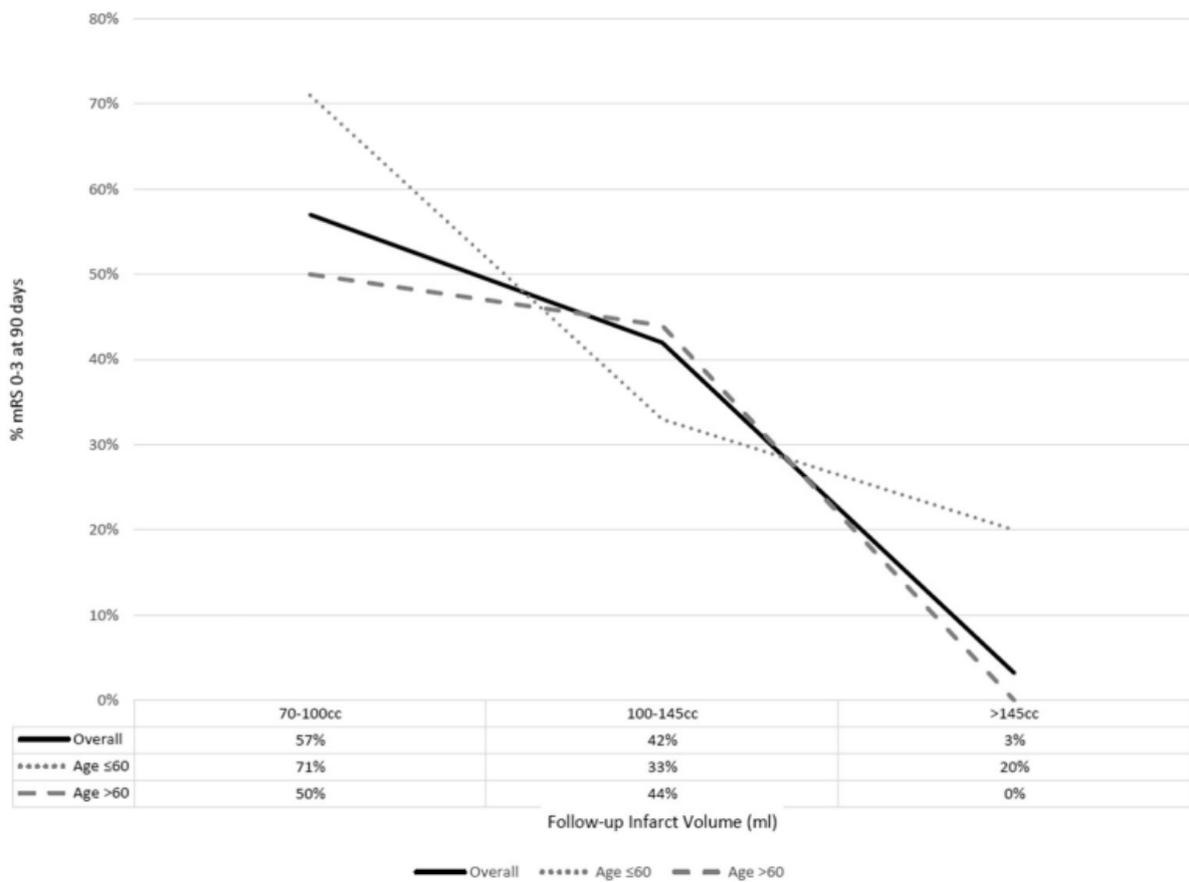


Figure 17 - Probabilité d'évolution favorable après TM selon le volume d'infarctus stratifié sur l'âge. Source « *Large Infarct Volume Post Thrombectomy: Characteristics, Outcomes, and Predictors* » Tonetti et Al.

Un score ASPECT bas est associé à un score NIHSS élevé ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.001$ ) et à un risque plus élevé de transformation hémorragique et de mauvais pronostic (53).

Par analogie, les AVC malins, définis par un volume d'infarctus touchant plus des deux tiers du territoire de l'ACM, sont associés à un taux élevé de mortalité estimé à 80% (54), faisant discuter la réalisation d'une craniectomie décompressive (55).

L'imagerie de contrôle réalisée à 24-48h du traitement, permet de rechercher certains traits radiologiques associés à un mauvais pronostic.

L'extension de l'infarctus est associée à un mauvais pronostic. Il a été démontré qu'une augmentation de 10% du volume ischémique diminuait de 20 à 30 % la probabilité de bon pronostic (56). La transformation hémorragique et l'œdème cérébral (57) sont associés à un pronostic défavorable.

## **C. La recanalisation**

La recanalisation est le facteur pronostic majeur après un AVC.

### **1. La thrombolyse intra-veineuse**

La thrombolyse intra-veineuse permet d'obtenir une recanalisation dans 10 à 50% des cas selon la localisation et la taille du thrombus (58,59).

Dès son instauration en 1995, l'étude NINDS a démontré que celle-ci permettait à 1 patient sur 7 d'augmenter la probabilité de garder une indépendance fonctionnelle à 3 mois (60).

En 2008, l'étude ECASS III a élargi son indication à 4h30 du début des symptômes devant la probabilité élevée d'une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (52,4 % vs 45,2 %,  $p = 0,04$ ) (19).

## **2. La thrombectomie mécanique**

La thrombectomie mécanique permet d'obtenir une recanalisation dans 88% des cas en fin de procédure (61,62).

Les première études ont cherché à démontrer l'efficacité et la supériorité de la TM dans l'évolution clinique à la fois précoce et prolongée contre la TIV seule pour les AVC de moins de 4h30 (61,63).

La recanalisation est associée à une diminution de l'extension de l'infarctus (volume moyen de +30ml contre +73 ml  $p = 0,01$ ) (25).

Cette recanalisation est également associée à une diminution de l'augmentation du volume et à un bon pronostic en cas de thrombectomie après 6h du début des symptômes chez les patients présentant un mismatch clinico-radiologique (24).

Ces résultats sont concordants avec l'étude de Saver et Al. qui a retrouvé un taux d'indépendance fonctionnelle complète à 3 mois à 60% vs 35%,  $p < 0,001$  (62).

## V. L'âge cérébral et la santé cérébrale

### A. Le vieillissement

Le vieillissement regroupe l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et la fonction de l'organisme à partir de l'âge mûr.

C'est un processus lent et évolutif qui résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux auxquels l'organisme est soumis tout au long de sa vie.

Le vieillissement n'est pas un processus linéaire car il résulte de l'effet de multiples événements venant modifier plus ou moins brutalement sa trajectoire.

Ce concept peut être illustré par le modèle de Bouchon.

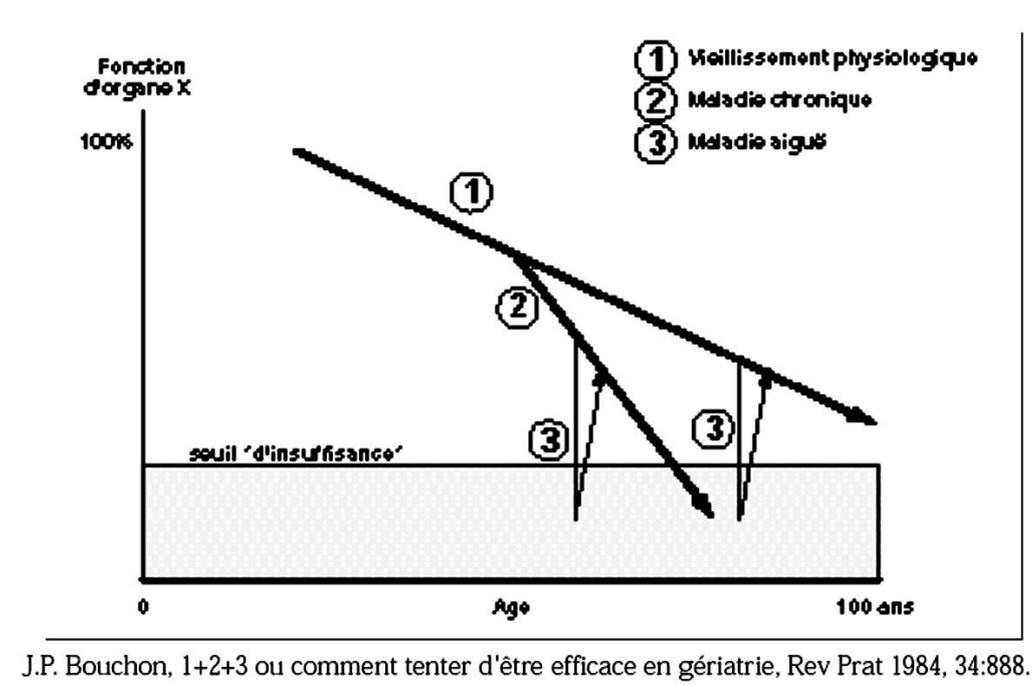


Figure 18 - Modèle de bouchon. Source: 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie, Rev Prat

Un même facteur de stress aigu peut avoir des conséquences variées à différents moments de vie d'un patient selon son état de santé actuel, on parle de variabilité intra-individuelle.

Le vieillissement est soumis à une variabilité interindividuelle, l'altération d'une fonction varie considérablement entre individus de même âge.

Les patients ne présentent pas la même sensibilité au vieillissement, on peut parler de vieillissement « réussi », « attendu » ou encore « accéléré ».

Quand on connaît les modifications attendues avec l'âge dans la population générale, le fait d'analyser le positionnement d'un patient par rapport à ses pairs de même âge permet d'apprécier son état de santé.

Le vieillissement de la population mondiale, explique l'intérêt grandissant de la médecine pour l'intégration de l'état de santé dans la prise en soin du patient.

## **B. Le vieillissement cérébral**

Le vieillissement cérébral comprend l'ensemble des modifications structurales et fonctionnelles qui touchent le système nerveux central, il est également sujet au principe de variabilités inter et intra-individuelles.

On peut l'étudier selon différentes approches :

- Physiopathologique : diminution du nombre de cellules neurales, raréfaction de la substance blanche et diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux, comme l'Acétylcholine.
- Fonctionnelle : augmentation des temps de réaction, réduction des capacités mnésiques et déstructuration du sommeil.
- Morphologique : diminution du volume parenchymateux et augmentation du liquide cérébro-spinal (LCS). Les données radiologiques sont d'un apport majeur dans ce domaine d'analyse.

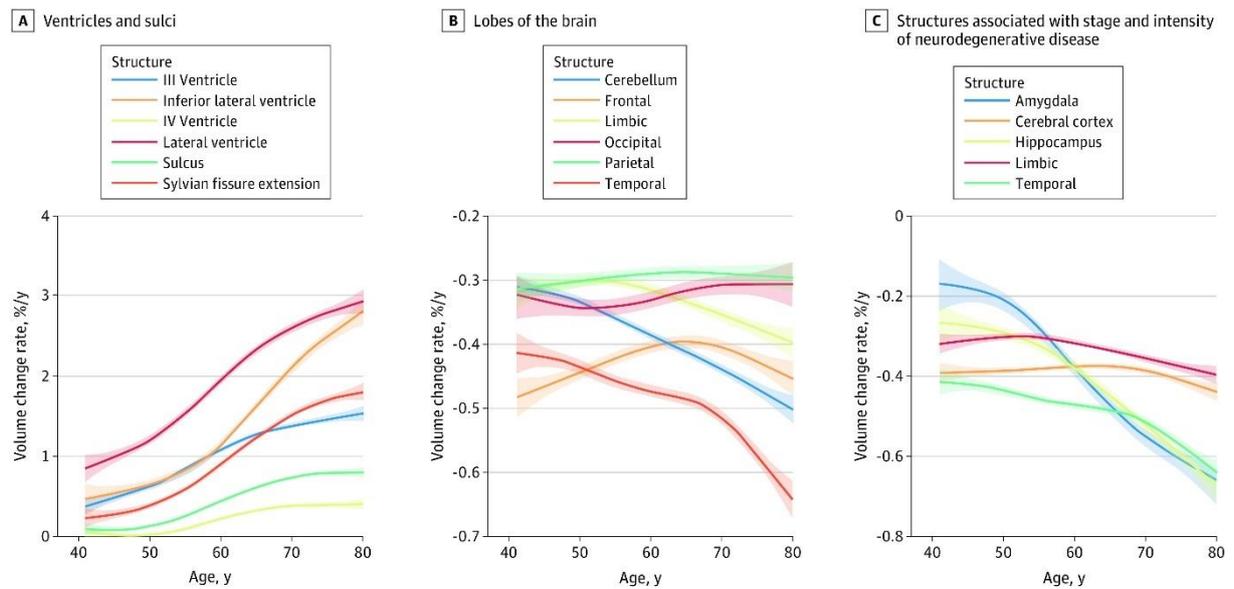
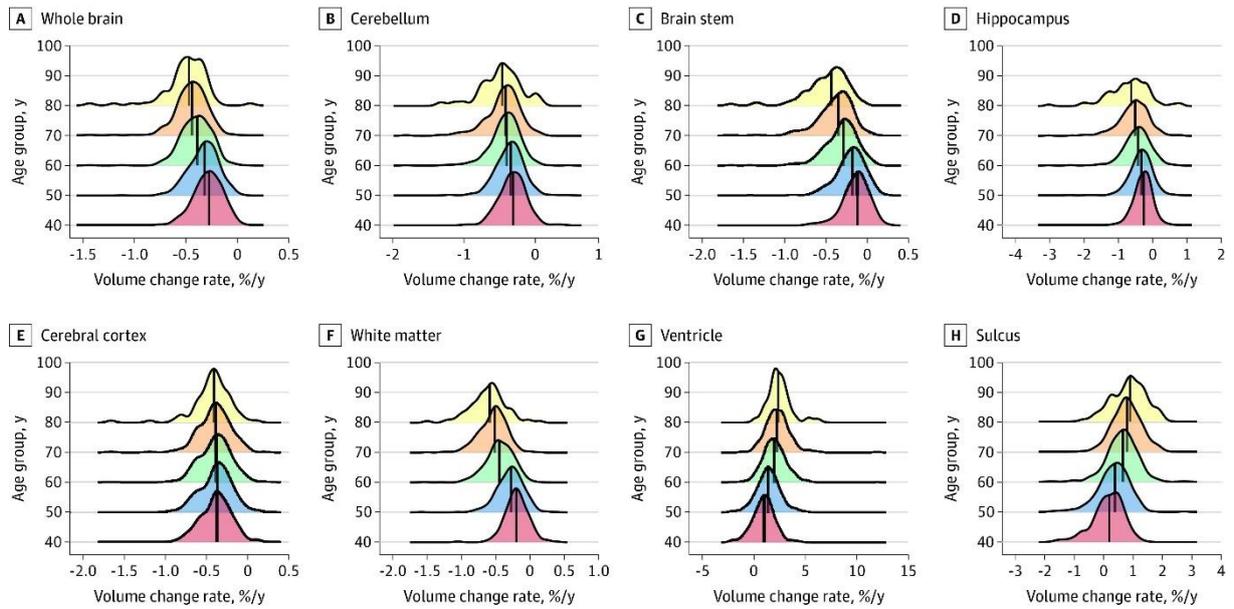


Figure 19- Evolution des volumes selon les territoires cérébraux. Age-related brain atrophy in healthy subjects in adulthood: A voxel-based morphometry study. Fujita et Al.

L'atrophie parenchymateuse n'est pas proportionnelle et homogène.

Les modifications attendues avec l'âge, retrouvées sur des populations adultes indemnes de pathologies neurodégénératives connues, ont permis d'établir plusieurs constatations :

- L'atrophie de la substance grise (SG) suit une trajectoire linéaire (64) alors que l'atrophie de la substance blanche (SB) suit une courbe en « U inversé » avec une augmentation du volume jusqu'à environ 40 ans puis une atrophie.
- Les variations de volume prédominent sur les régions cérébrales antérieures alors que les régions postérieures sont globalement épargnées (65).

La sensibilité du lobe frontal à l'atrophie peut être expliquée par sa maturation plus tardive.

- Le volume hippocampique est stable jusqu'à 60 ans puis connaît une perte de volume (cf figure 18). Cette atrophie concerne l'ensemble des individus y compris ceux indemnes de maladie d'Alzheimer (66).

En se basant sur la connaissance de ces modifications volumiques avec l'âge, on pourrait estimer l'âge d'un patient en analysant les données volumiques de différentes régions cérébrales.

## **C. Un marqueur de santé cérébral**

### **1. L'âge cérébral**

L'âge cérébral biologique est un marqueur qui regroupe l'ensemble des modifications morphologiques cérébrales, permettant d'approcher de manière simple, un phénomène complexe qu'est le vieillissement cérébral.

L'atrophie cérébrale constatée dans les pathologies neurodégénératives, explique l'intérêt de l'estimation de l'âge cérébral dans ce domaine (67), (68), (66).

Les études chez des patients avec des troubles cognitifs légers (70), une maladie d'Alzheimer, ou encore une maladie de Parkinson (71) ont retrouvé un âge cérébral plus avancé dans ces pathologies, témoignant d'un vieillissement cérébral accéléré.

Cette notion souligne le fait que l'âge cérébral intègre à la fois les modifications physiologiques et pathologiques du vieillissement.

Dans ces mêmes études, la constatation d'une variabilité des performances cognitives pour des degrés d'atrophie similaires a suggéré que l'âge cérébral est un indicateur de modifications structurelles et non fonctionnelles.

Cette différence de performance traduit la présence d'une réserve cérébrale fonctionnelle, représentant les capacités d'adaptation face à un stress aigu (69), non intégrée dans l'âge cérébral.

En intégrant ces différentes notions, l'âge cérébral constitue un marqueur de la santé cérébrale. L'impact du vieillissement cérébral à travers l'âge cérébral a largement été étudié dans le domaine cognitif et psychiatrique mais les données sont encore peu nombreuses dans le domaine vasculaire et notamment celui de l'AVC.

## **2. L'âge cérébral et l'AVC**

A la différence des pathologies neurodégénératives, l'AVC est considéré comme une pathologie aiguë après laquelle se met en place un processus de « récupération », dans laquelle la réserve cérébrale est un déterminant essentiel (69).

Dans son étude sur la cohorte Uk Biobank, Cole et Al ont démontré une association entre âge cérébral avancé et AVC (72). Par analogie, il a été montré qu'après un AVC, on observe une diminution du volume cérébral total et une augmentation de la leucopathie (73).

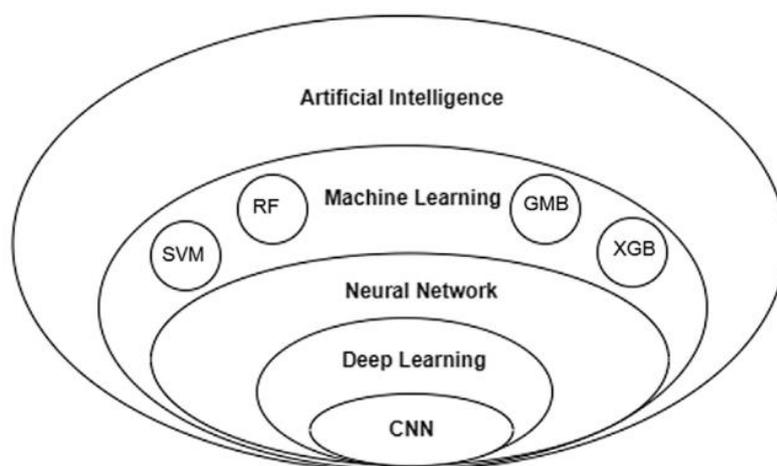
Après plusieurs épisodes d'AVC, le volume hippocampique diminue significativement (73), validant l'hypothèse de la faible tolérance de cette région à l'hypoperfusion (74) et expliquant l'augmentation du risque de démence après un AVC (75).

L'ATCD d'AVC est associé à un vieillissement cérébral accéléré. (76)

Actuellement, les études dans le cadre de l'AVC ont surtout étudié l'association entre l'âge cérébral et l'AVC mais peu d'entre elles se sont intéressées à son impact sur le pronostic.

## VI. L'intelligence artificielle (IA) médecine

L'objectif de l'IA est de permettre aux machines d'apprendre, de raisonner et de s'adapter afin de fournir des propositions de décision basées sur des données et des expériences passées. Elle regroupe le machine learning (apprentissage automatique) et le deep learning (apprentissage profond).



**Fig. 1.** AI in medicine - SVM: support vector machine, RF: Random Forest, GBM: Gradient Boosting Machines and XGB: XGBoost, CNN: Convolution Neural Network.

Figure 20 - Résumé de l'IA Source : CERF Intelligence artificielle

### A. L'IA dans la santé

L'évolution des connaissances médicales et les progrès de l'imagerie ont considérablement augmenté le nombre de données médicales à intégrer dans la prise en soin des patients. Son utilisation grandissante dans le domaine de la santé a significativement transformé la façon de délivrer et d'optimiser les soins du patient.

Grâce à des algorithmes sophistiqués, elle permet d'analyser un grand nombre de données médicales afin de fournir avec rapidité et précision des modèles prédictifs dans la survenue, le diagnostic précoce, l'évolution et le risque de récurrence de la maladie.

Ces prédictions permettent de proposer au patient une thérapeutique personnalisée.

En automatisant certaines tâches répétitives peu complexes elle permet d'optimiser le travail des professionnels de santé.

Dans le domaine de la recherche elle permet d'identifier des marqueurs d'intérêts à intégrer comme critères d'analyse principaux dans des essais randomisés, permettant d'augmenter leur puissance. L'utilisation d'outils de génération de cohorte de patients artificiels permet d'obtenir des cohortes plus large et donc d'obtenir des résultats plus puissants.

## **B. L'IA en radiologie**

A partir de l'automatisation et de l'optimisation dans la reconnaissance et le traitement des images, elle permet d'améliorer la qualité de l'image, d'aider au diagnostic ou encore d'améliorer le workflow.

L'amélioration de la qualité des images passe par l'utilisation d'algorithmes permettant de diminuer le bruit et/ou de réduire les artefacts, de réduire l'irradiation et parfois la quantité de produit de contraste utilisé.

Elle fournit une aide au diagnostic grâce à la détection automatique d'anomalies, comme par exemple pour les nodules pulmonaires en scanner avec leurs données volumétriques ou encore la détection de calcifications et l'estimation de sténoses coronariennes (Figure 20).

Elle permet également le suivi et l'estimation de l'évolution des pathologies en analysant les modifications des anomalies radiologiques disponibles pour différents examens, pour exemple dans la pathologie tumorale cérébrale ou pour le suivi de l'atteinte démyélinisante dans la sclérose en plaques (Figure 21).



Figure 21 - Exemple de détection automatique de nodule pulmonaire. Source : Aidence

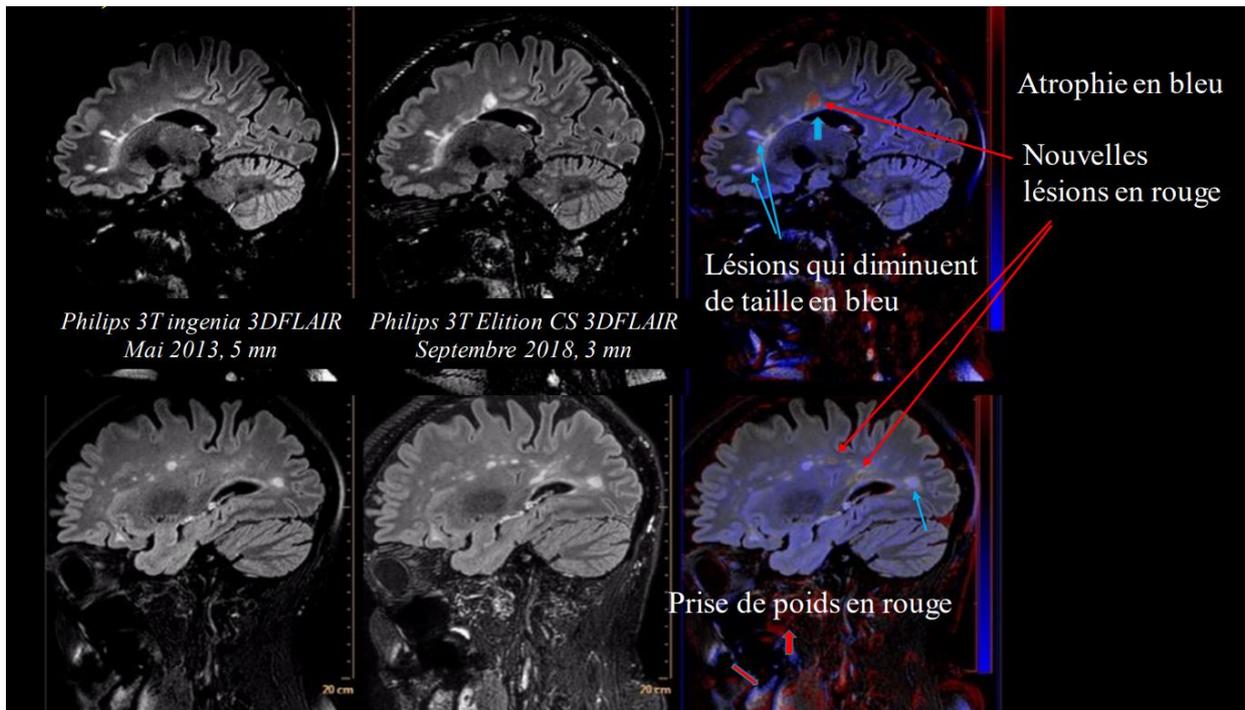


Figure 22 - Exemple de résultats obtenus via Lobby pour l'évolution des lésions démyélinisantes. Source :

L'obtention de ces mesures automatisées sont automatiquement intégrées dans des rapports structurés DICOM pouvant être ajoutés au compte-rendu.

En neuroradiologie, on l'utilise essentiellement pour la segmentation cérébrale et la volumétrie. Pour exemple, Qynapse® a développé Qyscore®, un logiciel de dispositif médical approuvé par la FDA, marqué CE – classe IIa.

Il permet la segmentation et la quantification précise des régions cérébrales utiles dans la détection précoce du risque de survenue de maladie d'Alzheimer et autres démences, de la maladie de Parkinson et autres troubles du mouvement ou encore dans la sclérose en plaques.

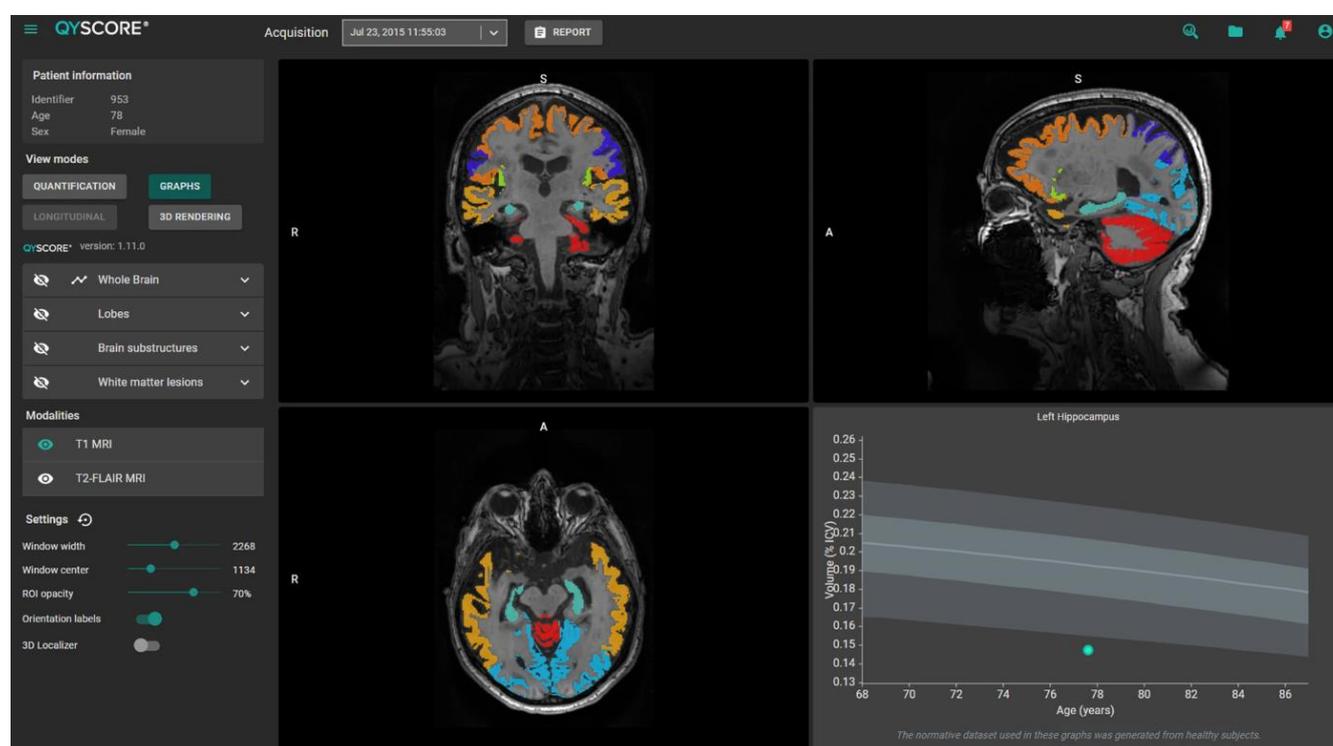


Figure 23 - Exemple d'interface Qyscore. Source : Qynaspe.com

### C. L'IA et l'AVC

L'objectif de l'IA est d'améliorer la rapidité et la précision du diagnostic, de prédire l'évolution fonctionnelle et de personnaliser les traitements.

En réduisant les temps de prise en charge et en optimisant les décisions thérapeutiques elle permet d'améliorer les chances de récupération et la qualité de vie des patients.

A l'heure actuelle, nous pouvons citer l'utilisation répandue de RAPID®, autorisé par la FDA depuis 2013 suite à son déploiement dans les essais randomisés sur la thrombectomie mécanique (61,77). Il permet d'étudier la microperfusion cérébrale en analysant les cartographies de volume ischémiques et de volumes hypoperfusés permettant d'obtenir en moins de 5 minutes une estimation quantitative de la zone de pénombre du patient (Figure 23).

Les études actuelles (78–80) se sont orientées sur le développement de logiciel permettant le diagnostic automatique d'AVC (81) ou d'hémorragie cérébrale en imagerie, de détection automatique de thrombus artériel (82) sur des TDM cérébrales ou encore d'estimation de la gravité de l'AVC par une mesure automatique du volume ou du score ASPECTS (83).

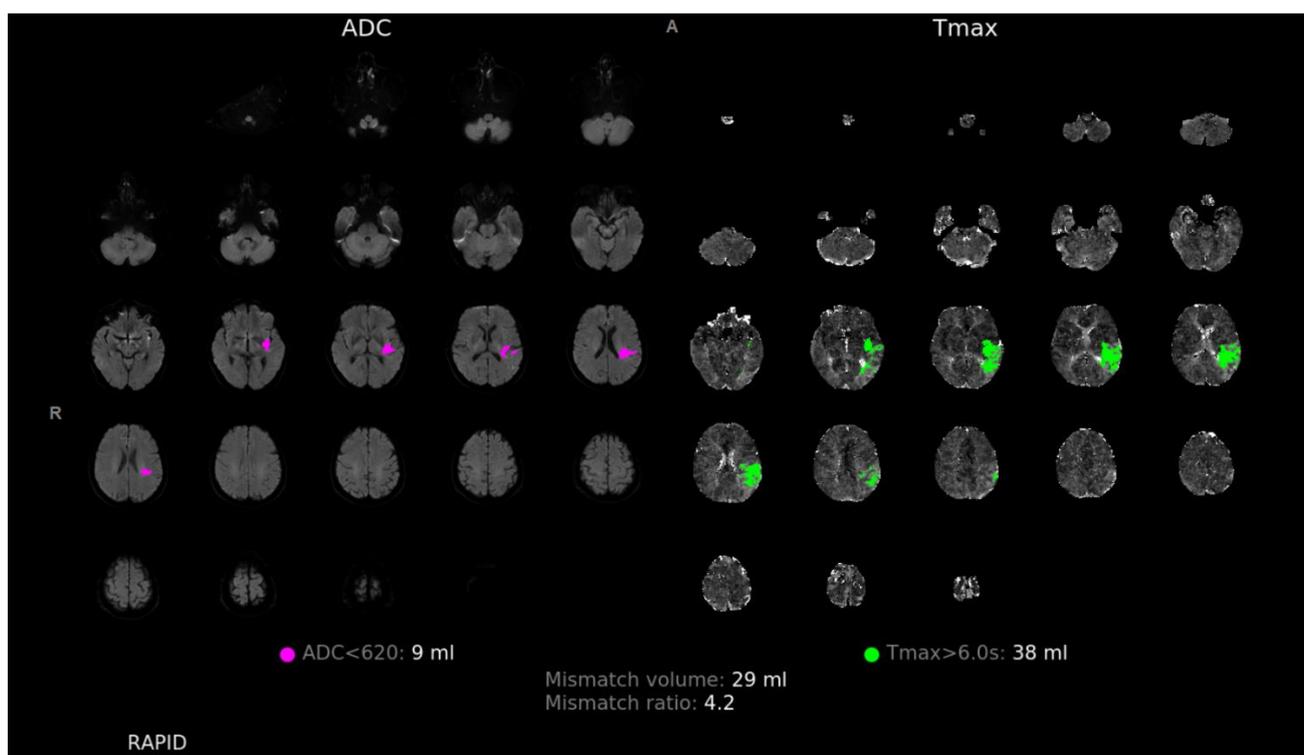


Figure 24 - Exemple de résultats obtenus à l'aide de RAPID - Source : Données CHRU de Lille

## **VII. Vers une médecine personnalisée**

Avec le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des pathologies cardiovasculaires, néoplasiques ou encore cognitives, les stratégies thérapeutiques se tournent vers une personnalisation de la médecine afin de repousser les limites des indications thérapeutiques et de proposer les meilleures prises en soin adaptées à chacun.

Ce concept déplace la réflexion médicale initialement basée sur « une pathologie et son traitement » vers « le patient, sa santé et sa prise en soin ».

C'est dans ce contexte que se développe la notion de « santé globale », comme le résumé de l'état de santé d'un patient en intégrant de nombreux critères phénotypiques ou épigénétiques.

La fin du 20<sup>e</sup> siècle et le début du 21<sup>e</sup> siècle ont fait l'objet d'avancées majeures dans la constitution d'un schéma thérapeutique pour l'AVC avec l'introduction de la thrombolyse intraveineuse puis de la thrombectomie mécanique.

En réduisant le taux de mortalité précoce grâce à la prise en charge, la conséquence majeure de l'AVC réside aujourd'hui dans son handicap fonctionnel, encore présent malgré la recanalisation. L'objectif est de trouver des marqueurs personnalisés permettant de prédire le pronostic afin d'adapter la prise en soin.

Les progrès du numérique et l'intégration de l'intelligence artificielle dans l'élaboration d'algorithmes décisionnels sont des éléments clés à la pratique de la médecine personnalisée.

## **Objectifs du travail de thèse**

L'âge est un facteur pronostic essentiel de l'AVC après traitement par thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique. C'est un marqueur générique, tenant compte de la notion d'années de vie écoulée depuis la naissance, sans tenir compte de l'effet biologique du temps sur la santé du patient.

L'âge cérébral, comme marqueur biologique de l'état de santé cérébral du patient, est un axe majeur de la médecine personnalisée. Son impact a déjà été démontré dans les pathologies neurodégénératives et psychiatriques mais peu d'études se sont intéressées à l'heure actuelle sur son rôle dans l'AVC.

Sa contribution dans le pronostic après un AVC permettrait d'élargir les indications thérapeutiques actuelles et de l'intégrer dans la personnalisation de la prise en soin du patient.

Notre étude s'est intéressée à l'impact de l'âge cérébral biologique dans le pronostic chez des patients traités par thrombectomie mécanique pour un AVC ischémique.

Nous avons tout d'abord cherché à déterminer les facteurs cliniques influençant l'âge cérébral.

Puis nous avons étudié l'association entre l'âge cérébral et le pronostic.

Nous avons enfin analysé les déterminants principaux du pronostic de l'AVC après thrombectomie au sein de notre cohorte afin de déterminer l'impact de l'âge cérébral sur celui-ci.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Population d'étude**

La cohorte regroupe les patients admis au CHRU de Lille pour la réalisation d'une TM pour la prise en charge d'un AVC ischémique de la circulation antérieure entre janvier 2015 et décembre 2020.

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une IRM cérébrale pré-opératoire à Lille ou avant d'y être admis. Celle-ci a été répétée en cas d'évolutivité clinique.

Les critères d'exclusion sont :

- Occlusion du tronc basilaire
- Absence d'occlusion intracrânienne
- Absence d'imagerie IRM initiale
- IRM initiale ininterprétable
- Deux gestes de recanalisation rapprochés
- Données cliniques manquantes

Au total, l'âge cérébral a été prédit pour 1554 patients de la cohorte et 1296 patients ont été intégrés dans les analyses statistiques (voir Flow Chart).

Notre étude a été classée en tant qu'étude observationnelle par le comité éthique (Comité de protection des personnes Nord-Ouest IV) le 9 mars 2010 et le comité de protection des données personnelles du patient a approuvé cette étude le 21 décembre 2010 (n°10 677).

Les données anonymisées supportant les résultats de notre étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

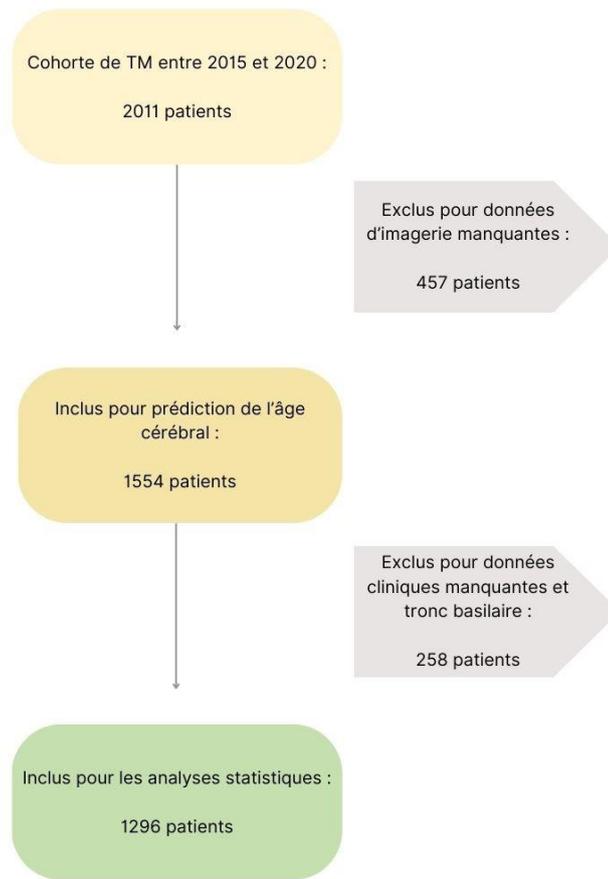


Figure 25 - Flow chart population d'étude

## **II. Collecte des données**

### **A. Données cliniques**

Les données cliniques ont été recueillies par un neurologue vasculaire lors de l'admission du patient, incluant les différents facteurs de risques cardio-vasculaires reconnus de l'AVC, la gravité par l'évaluation initiale du NIHSS, les variables de temps, les valeurs cardiotensionnelles et l'administration d'une TIV.

Le retentissement fonctionnel est évalué par le mRS à 90 jours.

### **B. Données radiologiques**

Les données angiographiques endovasculaires ont été relues par des neuroradiologues interventionnels qualifiés en thrombectomie.

L'extraction des données DICOM des patients de la cohorte a permis après validation manuelle l'inclusion des patients avec une IRM cérébrale pré-interventionnelle disponible et l'exclusion des patients ayant bénéficié d'une TDM cérébrale.

Les données radiologiques manquantes lors de l'extraction ont été exportées manuellement.

Dans le cas où plusieurs IRM cérébrale étaient disponibles pour un même patient, nous avons sélectionné l'imagerie réalisée au plus près du geste de revascularisation de qualité satisfaisante.

Les données radiologiques ont ensuite été anonymisées.

### **III. Modèle prédictif de l'âge cérébral**

#### **A. FreeSurfer et SynthSeg**

L'âge cérébral est prédit à partir des volumes corticaux et sous-corticaux.

La première étape a consisté en la segmentation et l'extraction des données volumiques cérébrales pour chaque patient.

Ce travail est permis grâce à l'utilisation de FreeSurfer, logiciel de post-traitement en neuroradiologie, permettant d'obtenir une segmentation et une parcellation cérébrale à l'aide de séquence T1 volumique fournissant la meilleure image en contraste entre la substance blanche (SB) et la substance grise (SG).

- La segmentation correspond à la différenciation des structures anatomiques cérébrales principales : LCS, SB et SG.
- La parcellation correspond à une différenciation plus spécifique du cortex cérébral en différentes régions anatomiques : temporal, pariétal, hippocampe etc..

Ces étapes nécessitent une normalisation cérébrale afin de s'affranchir de la variabilité du volume intracrânien.

Dans le protocole d'imagerie initiale de l'AVC, nous ne disposons pas de séquence volumique T1 pour permettre cette analyse. Nous avons donc utilisé Synthseg, application de FreeSurfer, capable de créer une image synthétique à partir de n'importe quelle séquence de résonance magnétique, permettant une segmentation et une parcellation cérébrale.

Elle présente l'avantage d'obtenir une analyse satisfaisante même en cas d'images initiales de qualité intermédiaire.

Dans notre cas, son utilisation a permis de fournir à partir de la séquence T2 FLAIR, avec la meilleure discrimination SB-SG disponible dans notre protocole, un « pseudo-T1 volumique » et d'obtenir via FreeSurfer, une segmentation et les données volumiques pour 33 territoires cérébraux.

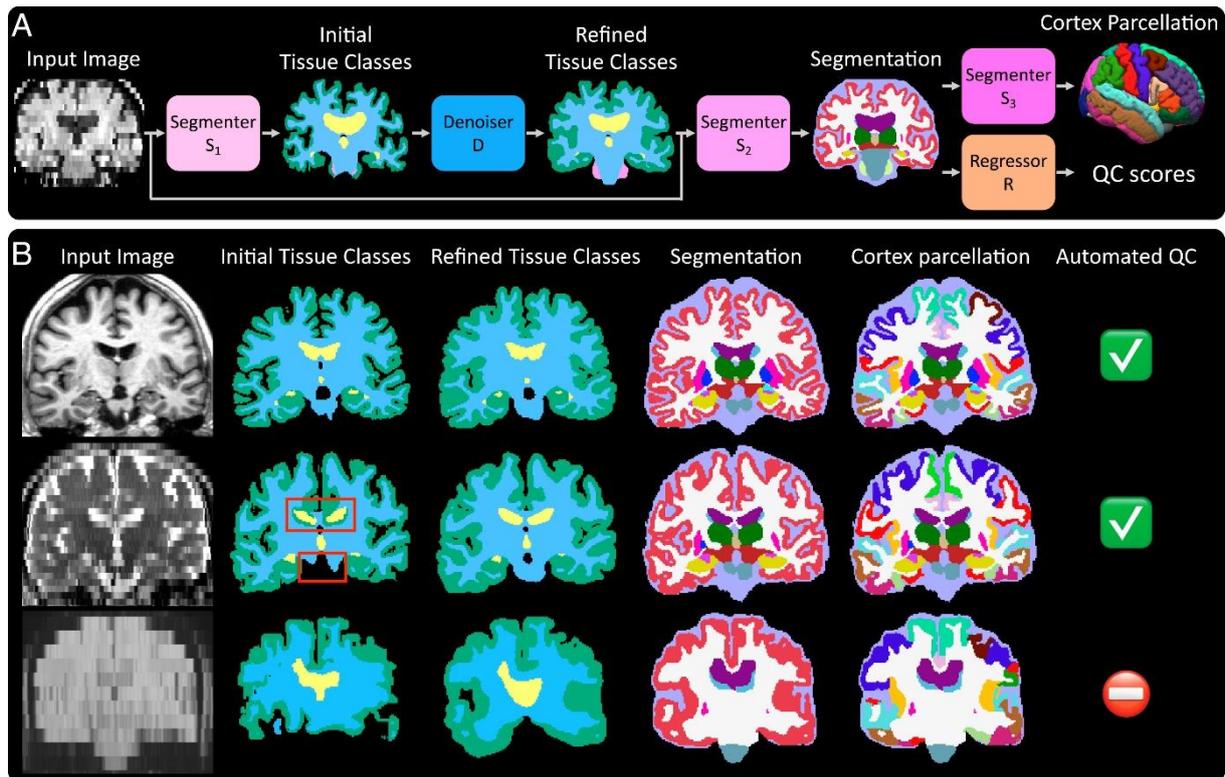


Figure 26 - Figure – Pipeline de Synthseg et son efficacité sur différentes séquences IRM. Source : FreeSurfer Wiki

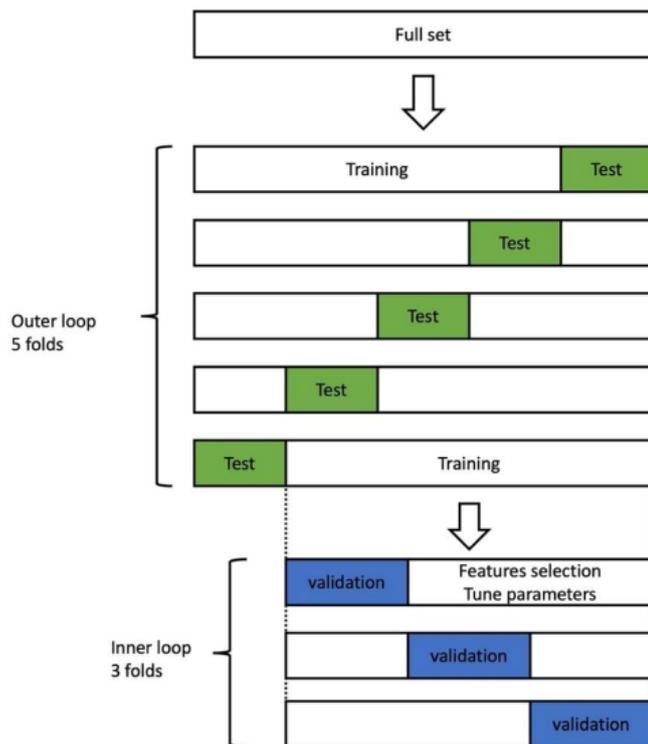
## B. ElasticNet et modèle d'entraînement

La deuxième étape consiste en l'apprentissage du modèle prédictif de l'âge cérébral selon les données volumiques obtenues pour chaque patient.

Nous avons utilisé un modèle de régression linéaire de type ElasticNet en validation croisée imbriquée dans lequel nous avons divisé l'ensemble de la cohorte en 5 échantillons constituant la « boucle externe », eux-mêmes divisés en 3 sous-échantillons constituant la « boucle interne ».

Au sein de chaque échantillon, deux sous-échantillons ont servi à l'entraînement du modèle et le dernier sous-échantillon a servi de test.

La répétition de ces boucles a permis d'entraîner et de tester le modèle sur l'ensemble de la cohorte, sans nécessiter de cohorte extérieure pour l'entraînement du modèle.



Legend: We used an ElasticNet linear regression model for both feature selection and radiomics-based brain age inference. Feature selection and model parameters tuning was done within the 3-fold inner loop and brain age inference was done within the outer loop.

Figure 27 - Schéma explicatif validation croisée imbriquée.

Certains territoires cérébraux présentent peu de modifications volumiques au cours du vieillissement et leur analyse a peu d'influence dans la prédiction de l'âge.

Ce modèle d'entraînement a permis de sélectionner les territoires cérébraux présentant des variations volumiques significatives et donc pertinents à intégrer dans le set de test pour la prédiction de l'âge. Ces régions d'intérêts sont représentées dans le tableau suivant.

Région volumique	Valeur moyenne des coeff $\beta$	DS	Variation du coeff
LCS	3,24	0,20	0,36
Cortex cérébral gauche	-2,36	0,84	0,06
Cortex cérébral droit	-2,08	0,75	0,20
3 <sup>e</sup> ventricule	1,76	0,36	0,14
Thalamus droit	-1,55	0,56	0,26
Tronc cérébral	1,55	0,41	0,18
Diencéphale droit	-1,35	0,20	0,35
4 <sup>e</sup> ventricule	-1,28	0,23	0,36

Tableau 3- Variation moyenne des régions d'intérêts pour la prédiction de l'âge cérébral (n= 1554)

### C. Un marqueur de l'âge cérébral

L'âge cérébral prédit est le reflet à un temps donné de l'état de santé cérébral du patient. L'âge prédit et l'âge chronologique sont corrélés, or avec le biais de régression vers la moyenne, le modèle de prédiction a tendance à rajeunir les patients âgés et à vieillir les patients jeunes. Notre objectif est de s'affranchir de cette corrélation résiduelle en utilisant l'âge cérébral relatif (ou *Relatif Brain Age RBA*) obtenu à l'aide d'une régression linéaire de l'âge cérébral prédit sur l'âge chronologique, selon la formule :

$$RBA = \text{âge prédit} - \text{âge attendu} (\text{âge prédit} / \text{âge chronologique})$$

Le RBA mesure la variation entre l'âge cérébral prédit du patient et son âge cérébral attendu, par rapport aux autres patients de même âge au sein de la cohorte (Figure 30).

Un RBA positif signe un âge cérébral plus avancé que celui attendu, peu importe l'âge chronologique, et inversement un RBA négatif signe un âge cérébral plus jeune que celui attendu.

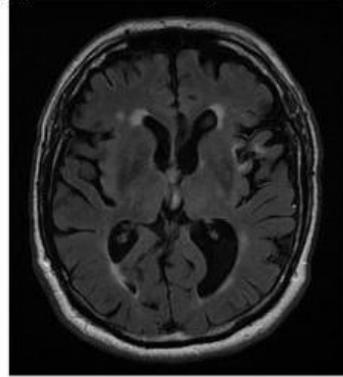
Le RBA est donc un indicateur de la variation personnelle de l'état de santé cérébral par rapport aux autres patients de la cohorte, sans tenir compte de l'âge chronologique.



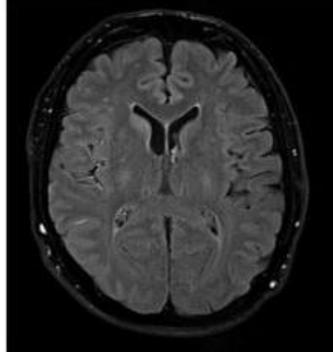
RBA : + 23  
Age prédit : 78 ans Age réel : 55 ans



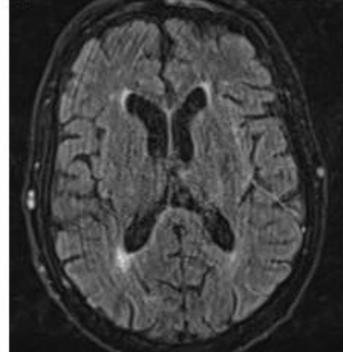
RBA : + 10  
Age prédit : 90 ans Age réel : 80 ans



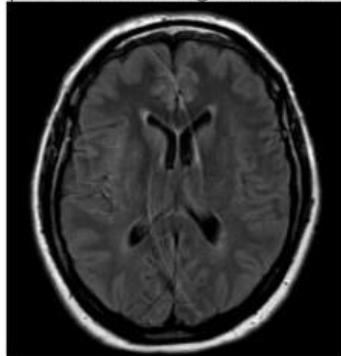
RBA : -0,10  
Age prédit : 52 ans Age réel : 58 ans



RBA : -1,21  
Age prédit : 72 ans Age réel : 80 ans



RBA : -14,58  
Age prédit : 64 ans Age réel : 56 ans



RBA : -16  
Age prédit : 67 ans Age réel : 84 ans

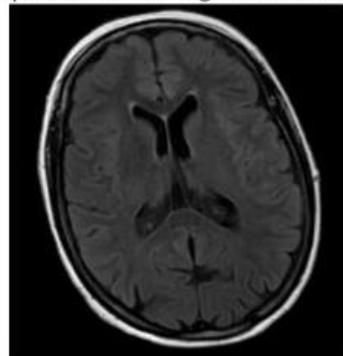


Figure 28 - Schéma explicatif RBA avec prédiction de l'âge dans notre cohorte.

#### **IV. Analyses statistiques**

Nous avons tout d'abord analysé la corrélation entre le RBA et le pronostic.

Le pronostic est évalué selon le mRS obtenu à 90 jours.

On parle de bon pronostic pour un mRS  $\geq 2$  et de mauvais pronostic pour un mRS  $< 2$ .

Nous avons réalisé des analyses univariées puis multivariées afin de déterminer les associations entre les variables cliniques (binaire ou continue) et l'âge cérébral, afin de déterminer les facteurs influençant l'état de santé cérébral.

Enfin nous avons étudié les déterminants du pronostic à l'aide d'analyses univariées puis multivariées, puis nous avons estimé leur contribution par le biais d'une régression logistique.

Afin de rendre l'analyse de leur contribution comparable, nous avons procédé à une standardisation des odds ratio.

## RESULTATS

### I. Population d'étude

Caractéristiques	Nature	Valeur
Age	Moy (ds)	70,2 (14,6)
Sexe masculin	n(%)	594 (46%)
HTA	n(%)	873 (67%)
Diabète	n(%)	272 (21%)
FA	n(%)	509 (39%)
Hypocholestérolémie	n(%)	554 (43%)
Tabagisme actif	n(%)	232 (18%)
Tabagisme	n(%)	496 (38%)
PAS	Moy (ds)	145 (25)
PAD	Moy (ds)	78 (16)
Glycémie	Moy (ds)	1,39 (0,5)
ATCD AVC et AIT	n(%)	235 (18%)
AVC du réveil	n(%)	373 (29%)
TIV	n(%)	711 (55%)
NIHSS	Med (IQ)	16 (11-20)
Délai imagerie-TM	Moy (ds)	109 (59)
Temps de procédure	Moy (ds)	41 (26)
Recanalisation	n(%)	1016 (78)
MRS admission	Med (IQ)	0 (0-2)
MRS 3mois	Med (IQ)	3 (2-5)
Pronostic favorable	n(%)	475 (37%)
Etiologie ( <i>classification TOAST</i> )		
Athéromateuse	n(%)	199 (15%)
Cardioembolique	n(%)	633 (49%)
Inconnue	n(%)	384 (30%)
Autres	n(%)	80 (6%)
Dont dissection		54 (4%)

Tableau 4 - Caractéristiques de la population d'étude (n = 1296)

La cohorte est constituée à 46% d'hommes pour une moyenne d'âge de 70,2 ans (déviatoin standard de 14,6 ans), avec un NIHSS médian de 16 (IQ 11-20).

Concernant les principaux facteurs de risques cardiovasculaires, 873 patients ont de l'HTA (67%), 272 patients sont diabétiques (21%) et 496 patients rapportent un tabagisme actif ou sévère (38%).

Du point de vue thérapeutique, 711 patients (55%) de la cohorte ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse en plus du geste de thrombectomie mécanique.

La recanalisation est obtenue chez 78 % des patients de la cohorte.

Un pronostic favorable est obtenu chez 37% des patients de la cohorte.

## II. Prédiction de l'âge cérébral

La moyenne d'âge prédite est de 69,8 ans (déviatiion standard de 8,6 ans) pour une moyenne d'âge chronologique 70,2 ans (déviatiion standard de 14,6 ans).

Le coefficient de corrélation de Pearson entre l'âge prédit et l'âge chronologique de  $R^2 = 0,55$  avec  $p\text{-value} = 0,0285$ .

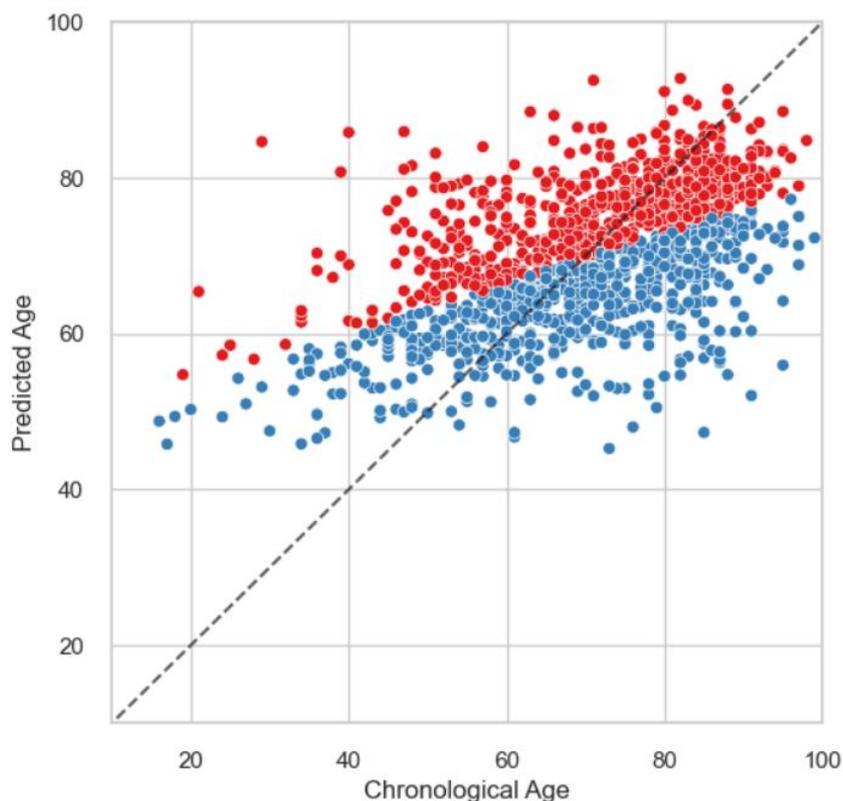


Figure 29 - Scatter plot de la régression linéaire entre l'âge cérébral prédit et l'âge chronologique ( $n=1554$ ).

Afin de s'affranchir de l'effet résiduel de l'âge chronologique sur la prédiction de l'âge cérébral expliqué, on réalise une régression linéaire permettant d'obtenir la mesure du RBA considéré comme le résidu par rapport à l'âge prédit attendu.

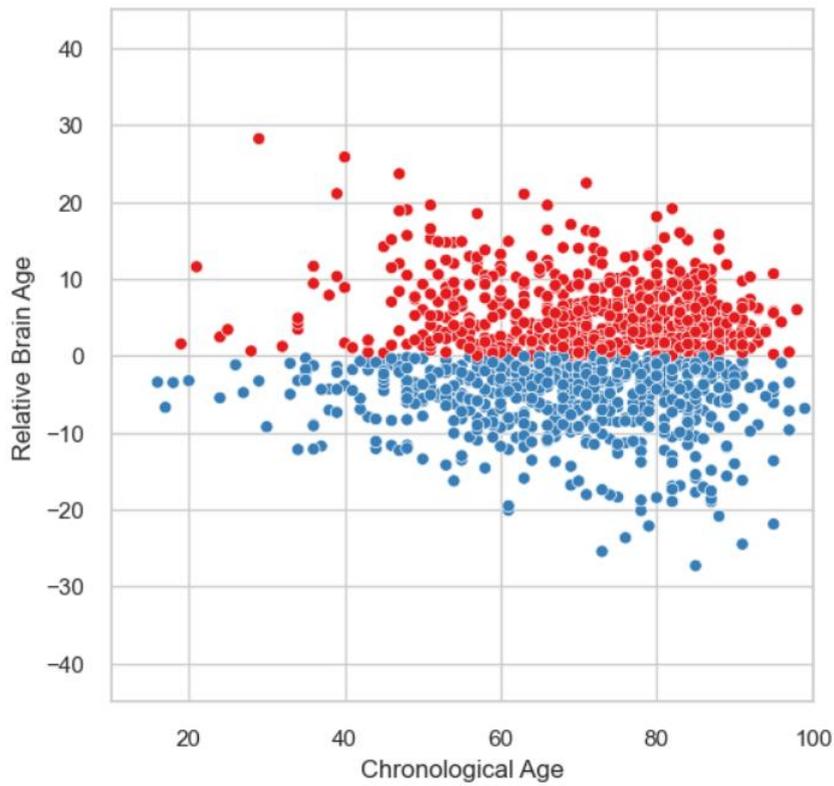


Figure 30 - Scatter plot de la régression linéaire entre le RBA et l'âge chronologique (n=1554).

Dans ce graphique, les points rouges correspondent à un RBA positif et sont le reflet d'un patient avec un âge cérébral prédit plus avancé que son âge attendu dans la cohorte.

A l'inverse, les points bleus correspondent à un RBA négatif et sont le reflet d'un patient avec un âge cérébral prédit plus jeune que son âge attendu dans la cohorte.

### III. Age cérébral et pronostic

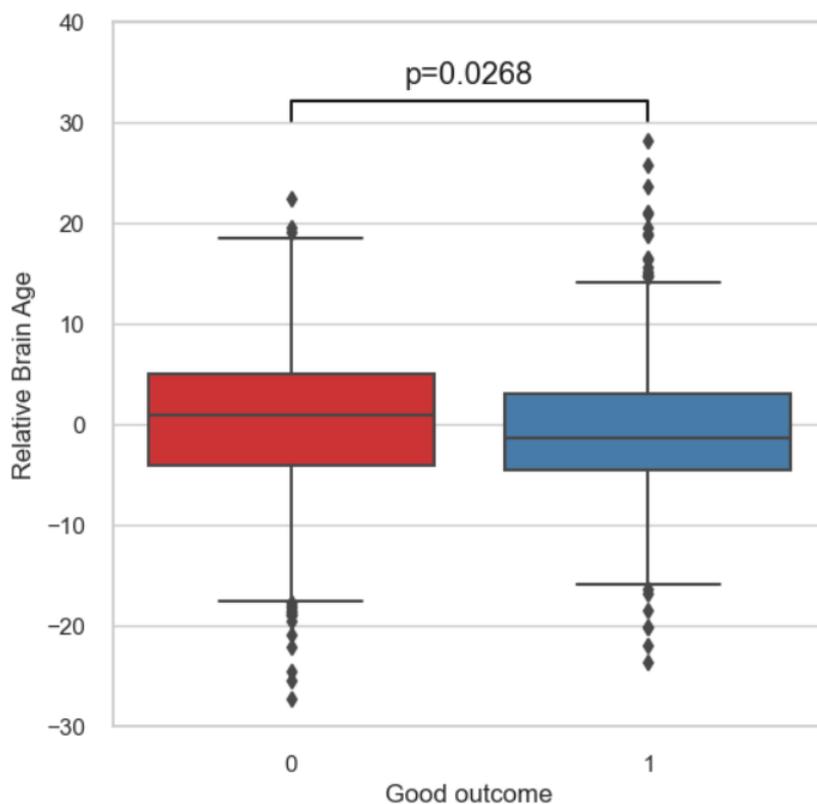


Figure 31- Box plot RBA et pronostic (n=1296).

Les patients avec un bon pronostic fonctionnel ont un RBA moyen à -0,33 (vs 0,55), p-value = 0,0268 ; et donc un âge cérébral plus jeune, traduisant un meilleur état de santé cérébral que les patients avec un mauvais pronostic fonctionnel.

#### IV. Les déterminants cliniques de l'âge cérébral

Variables binaires	Coeff (β)		p-value
	<i>présente</i>	<i>absente</i>	
Sexe masculin	0,04 ± 7,31	-0,03 ± 7,02	0,860
HTA	0,13 ± 6,98	-0,28 ± 7,49	0,329
Diabète	1,36 ± 6,73	-0,36 ± 7,22	<0,001
FA	0,06 ± 7,33	-0,04 ± 7,04	0,799
Hypocholestérolémie	0,08 ± 7,28	-0,06 ± 7,05	0,736
Tabagisme actif	0,24 ± 6,92	-0,05 ± 7,2	0,570
Tabagisme	0,61 ± 7,2	-0,38 ± 7,1	0,016
TIV	0,16 ± 7,21	-0,2 ± 7,08	0,364
Recanalisation satisfaisante	0,07 ± 7,25	-0,24 ± 6,78	0,529
ATCD AVC ou AIT	0,67 ± 7,01	-0,15 ± 7,18	0,111
AVC du réveil	0,01 ± 7,15	-0,01 ± 7,15	0,968
Pronostic favorable	-0,58 ± 7,09	0,33 ± 7,17	0,027

Tableau 5 - Valeurs moyennes du RBA selon les déterminants cliniques pour les variables binaires (n=1296).

Variables continues	Coeff (r)	p-value
NIHSS H0	-0,04	0,112
Age	0,00	1
PAS	-0,02	0,431
PAD	-0,00	0,914
Glycémie	-0,00	0,894
Délai imagerie-TM	0,06	0,024
Délai de procédure	-0,03	0,359
mRS à M3	0,04	0,136

Tableau 6 - Valeurs moyennes du RBA selon les déterminants cliniques pour les variables continues (n=1296).

Ces analyses mettent en évidence que la présence d'un diabète, d'un tabagisme et d'un délai de l'imagerie à la TM long sont associés de manière significative à un RBA moyen positif. A l'inverse un pronostic favorable est significativement associé à un RBA moyen négatif. Comme attendu, le RBA ne présente pas d'association significative avec l'âge chronologique.

<b>Variables</b>	<b>Coefficient de régression (<math>\beta</math>)</b>	<b>p-value</b>
Diabète	1,695	0,001
Tabagisme	1,064	0,010
HTA	0,243	0,579

*Tableau 7 - Régression linéaire des déterminants cliniques et du RBA (n = 1296).*

Le diabète et tabagisme sont positivement corrélés à la valeur du RBA, de manière significative.

## V. Les déterminants du pronostic de l'AVC

### A. La recanalisation

Recanalisation	Oui	Non	Total
<b>Bon pronostic</b>			
Oui	445	30	475
Non	571	250	821
<b>Total</b>	1016	280	1296

Tableau 8 - Résultats recanalisation et bon pronostic (n=1296).

La recanalisation est obtenue dans 78% des cas.

Un bon pronostic est obtenu dans 44% des cas après recanalisation, contre 11 % en l'absence de recanalisation.

## B. La gravité de l'AVC

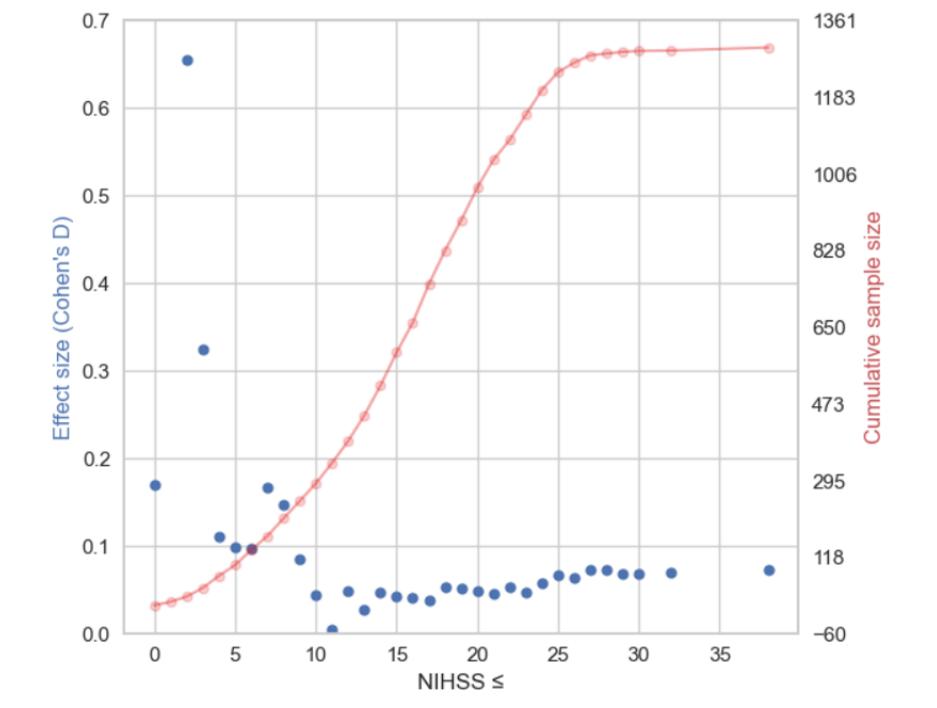


Figure 32 - Représentation de l'effet du RBA sur le pronostic selon le NIHSS initial (n=1296).

La différence de RBA moyen entre bon et mauvais pronostic est plus importante pour les AVC de faible gravité. Jusqu'à un NIHSS inférieur à 10, l'effet du RBA semble plus important que pour les NIHSS supérieur à 10, néanmoins cette catégorie représente moins de 25% des patients de la cohorte.

### C. Les variables cliniques

Sur les analyses univariées puis multivariées réalisées (Annexe tableau 12), 8 variables sur les 18 analysées ont une corrélation significative avec le pronostic.

Variabes	Coefficient de régression ( $\beta$ )	p-value
Recanalisation	1,745	<0,001
TIV	0,715	<0,001
NIHSS H0	-0,113	<0,001
Age	-0,049	<0,001
Glycémie	-0,005	<0,001
Délai imagerie-TM	-0,004	0,004
Temps de procédure	-0,014	<0,001
RBA	-0,031	0,001

Tableau 9- Régression logistique des déterminants du pronostic favorable (n=1296).

La recanalisation et la TIV sont significativement corrélées de manière positive au pronostic.

Nous avons ensuite intégré ces variables dans un modèle de régression logistique afin de mesurer leur impact par le calcul de leurs odds ratio (tableau 11).

Variables	Non standardisés			Standardisés		
	Coeff (β)	p-value	OR (IC 95%)	Coeff (β)	p-value	ORs (IC 95%)
Recanalisation	1,745	<0,001	<b>5,72</b> (3,60-9,09)	1,745	<0,001	<b>5,72</b> (3,60-9,09)
TIV	0,716	<0,001	<b>2,04</b> (1,54-2,71)	0,716	<0,001	<b>2,04</b> (1,54-2,71)
NIHSS H0	-0,113	<0,001	<b>0,89</b> (0,87-0,91)	-0,742	<0,001	<b>0,48</b> (0,41-0,55)
Age	-0,050	<0,001	<b>0,95</b> (0,94-0,96)	-0,727	<0,001	<b>0,48</b> (0,42-0,56)
Glycémie	-0,006	<0,001	<b>0,99</b> (0,99-0,99)	-0,282	<0,001	<b>0,75</b> (0,65-0,87)
Délai imagerie-TM	-0,004	<0,001	<b>0,99</b> (0,99-0,99)	-0,206	<0,001	<b>0,81</b> (0,71-0,93)
Temps de procédure	-0,014	0,004	<b>0,98</b> (0,98-0,99)	-0,378	0,004	<b>0,69</b> (0,58-0,80)
RBA	-0,031	0,001	<b>0,96</b> (0,95-0,98)	-0,221	0,001	<b>0,80</b> (0,70-0,92)

Tableau 10 - Mesures non standardisées et standardisées de corrélation des déterminants du pronostic issus des analyses multivariées (n=1296).

L'obtention d'une recanalisation et l'administration d'une TIV sont les deux facteurs présentant la plus forte probabilité de pronostic favorable après un AVC avec une variabilité d'effet plus large pour la recanalisation que pour la TIV.

L'âge et le score NIHSS initial sont les facteurs non thérapeutiques, les plus fortement associés à une probabilité de pronostic défavorable.

## DISCUSSION

Notre étude d'une large cohorte clinique multicentrique régionale a montré l'influence de la santé cérébrale sur le pronostic après un AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique. En effet, les patients qui avaient certains facteurs de risque cardiovasculaires avaient une moins bonne santé cérébrale et les patients avec une moins bonne santé cérébrale présentaient un pronostic plus défavorable ; nos résultats supportent l'inclusion de biomarqueurs personnalisés de santé cérébrale pour guider les prises en soins.

### ***Âge cérébral et pronostic de l'AVC***

L'âge cérébral est un facteur pronostic après un AVC ischémique.

L'âge cérébral a été le sujet de plusieurs études intéressant principalement le domaine neurocognitif étudiant Alzheimer, Parkinson ou encore la schizophrénie (68,84,85). A notre connaissance, encore peu d'études dans la littérature se sont intéressées à l'âge cérébral dans la pathologie neurovasculaire, et notamment l'AVC (69,86,87).

Dans notre modèle de prédiction de l'âge cérébral, les variables les plus discriminantes sont les volumes de liquide cérébro-spinal, de cortex cérébral gauche et de cortex cérébral droit (tableau 3). La qualité de nos images n'a pas fait ressortir de variations plus pertinentes pour d'autres régions cérébrales plus fines.

Nos analyses multivariées retrouvent une association négative entre un âge cérébral élevé et un mauvais pronostic (Figure 31). L'odds ratio du RBA sur le pronostic est de 0.97 ( $p=0.001$ ) ; Chaque « année » supplémentaire d'âge cérébral relatif est associée significativement avec une probabilité moindre de bonne récupération fonctionnelle.

Cette association démontre qu'indépendamment de l'âge chronologique, avoir un cerveau plus âgé qu'attendu diminue significativement la probabilité de pronostic favorable après un AVC.

Et inversement, avoir un cerveau plus jeune augmente significativement la probabilité de pronostic favorable. L'âge cérébral est un marqueur complémentaire de l'âge chronologique, qui vient affiner le pronostic du patient en tenant compte de son état de santé cérébral.

Actuellement les patients avec un NIHSS faible ne sont pas éligibles à la recanalisation (25,46). Notre sous-analyse de l'étude du RBA et du pronostic selon le NIHSS retrouve que pour les NIHSS faibles, un bon pronostic est associé en moyenne à un âge cérébral jeune, quand un mauvais pronostic est associé en moyenne à un âge cérébral avancé (Annexe figure 33).

Cette association entre état de santé cérébral et pronostic semble diminuer avec la gravité de l'AVC. On en déduit qu'avoir un cerveau en bonne santé influence peu le pronostic dans les AVC sévères alors qu'il semble déterminant pour les AVC de moindre gravité. Ces résultats suggèrent la possibilité d'élargir l'accès à la thrombectomie pour les patients avec un moins bon état de santé cérébral même en cas de NIHSS faible, en faisant le postulat qu'ils récupéreraient moins bien que les patients en meilleure santé cérébrale.

De futurs essais randomisés de thrombectomie dans les populations avec NIHSS faible en se basant sur leur âge cérébral pourrait permettre d'élargir les indications de la thrombectomie mécanique.

### ***Âge cérébral et facteurs de risques cardiovasculaires***

Dans notre étude, nous avons retrouvé que certains facteurs de risque cardiovasculaires sont associés à une plus mauvaise santé cérébrale.

Notre étude suggère que le diabète est associé à un cerveau en moins bonne santé, avec un RBA moyen à  $1,36 \pm 6,73$  (vs  $-0,36 \pm 7,22$ ), ( $p < 0,001$ ) avec une corrélation positive  $\beta = 1,695$  ( $p = 0,001$ ) en analyses multivariées. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature

qui ont retrouvé une diminution du volume cérébral global chez les patients diabétiques expliqués par la micro et macroangiopathie qui en résulte (70,88). Ces remaniements sont progressifs, ce qui explique que l'atrophie cérébrale est plus marquée selon l'ancienneté du diabète (89).

Le cerveau est en moyenne plus âgé chez les patients tabagiques, avec un RBA moyen à  $-0,38 \pm 7,1$  (vs  $0,61 \pm 7,2$ )  $p = 0,016$ , et une corrélation significative retrouvée dans les analyses multivariées ( $\beta = 1,064$  ;  $p = 0,010$ ).

Notre étude ne met pas en évidence de corrélation significative entre l'HTA et l'âge cérébral ( $p = 0,579$ ) alors qu'une étude de 2023 retrouve une corrélation positive entre l'HTA et l'âge cérébral ( $\beta = 0,562$  ;  $p = 0,021$ ) (76). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre étude s'est intéressée à l'HTA de façon binaire, par sa présence ou non, sans s'intéresser à l'expression de la maladie. Une HTA de grade I bien contrôlée sous monothérapie n'équivaut pas à une HTA de grade III déséquilibrée et sous quadrithérapie, laissant supposer que les effets néfastes sur le cerveau ne seront donc pas les mêmes.

Par ailleurs, notre modèle de prédiction de l'âge cérébral n'a pas intégré l'analyse de la leucopathie, contrairement à l'étude Bretzner et Al (76), or sur le plan cérébral, l'HTA se manifeste principalement par des modifications à type de leucopathie et de microsaignements (73) (74).

Nos analyses n'ont pas permis de mettre en évidence d'association significative entre l'âge cérébral et les autres facteurs de risques cardiovasculaires reconnus dans la littérature.

L'étude de Franke et Al basée sur une cohorte de patient en bonne santé, a retrouvé que 39% de la variation de l'âge cérébral est expliquée par un ensemble de variables métaboliques (90).

L'âge cérébral est négativement corrélé à l'exposition à l'HTA, au diabète, au tabagisme et aux antécédents d'AVC (76). Une étude de la cohorte UK Bio Bank, a retrouvé que la consommation de tabac et d'alcool entraîne une augmentation de l'âge cérébral (91).

L'activité physique (92) et la méditation (93) sont associées à un âge cérébral moins élevé et donc à un meilleur état de santé cérébral. Un niveau d'éducation plus élevé est associé à une atrophie moins marquée avec l'âge (94).

L'obésité est associée à une diminution de l'épaisseur corticale et à une augmentation de la leucopathie (95).

En étant corrélés au tabagisme et au diabète, reconnus depuis plusieurs années comme des facteurs de risques cardiovasculaires, l'âge cérébral reflète les conséquences cérébrales de la santé cardiovasculaire. Cette étude souligne la nécessité de promouvoir la prévention des facteurs de risques cardiovasculaires pour préserver la santé cérébrale, parmi lesquels le diabète et le tabagisme apparaissent comme deux facteurs primordiaux.

On pourrait utiliser ce marqueur en routine clinique dans une démarche de prévention primaire, en l'incorporant dans l'analyse d'IRM cérébrale réalisée en dehors du contexte d'AVC (bilan de céphalées ou de troubles cognitifs), afin d'évaluer son état de santé cérébral et son risque d'évènement neurovasculaire. Elle permet également de suivre la trajectoire de l'âge cérébral chez les patients à risque.

### ***Marqueurs pronostics de l'AVC***

Notre étude a également retrouvé les grands déterminants du pronostic après un AVC validés dans la littérature.

La recanalisation est associée à un bon pronostic dans 44% des cas contre 11 % des cas en l'absence de recanalisation, chiffres un peu inférieurs à ceux retrouvés dans l'étude ECASS IV qui retrouvé un taux de recanalisation de 53% (46).

Nous avons démontré une association significative entre le pronostic et la recanalisation ( $\beta = 1,745$  ;  $p < 0,001$ ), la TIV ( $\beta = 0,715$  ;  $p < 0,001$ ), un plus grand NIHSS à l'admission ( $\beta = -0,113$  ;  $p < 0,001$ ), un âge plus élevé ( $\beta = -0,049$  ;  $p < 0,001$ ), une hyperglycémie ( $\beta = -0,005$  ;  $p < 0,001$ ), un délai allongé entre l'imagerie et la TM ( $\beta = -0,004$  ;  $p = 0,004$ ) et un temps de procédure plus long ( $\beta = -0,014$  ;  $p < 0,001$ ). Après standardisation des OR, il semble que les deux facteurs pronostics les plus importants sont la recanalisation ORs= 5,72 (3,60 – 9,09) et la TIV ORs = 2,04 (IC 1,54 – 2,71).

Dans notre étude, l'impact de l'âge est aussi puissant que celui de la gravité initiale évaluée par le NIHSS, on considère que chaque année de vie ajoutée ou chaque point de NIHSS est associé à une diminution de la probabilité de bon pronostic, avec respectivement (ORs = 0,48 (0,41 – 0,55) et ORs = 0,48 (0,42 – 0,56)). Ces données sont proches de l'association retrouvée entre l'âge, le NIHSS et le pronostic dans l'étude similaire de Bretzner et Al (76).

Par analogie, nos résultats supportent le fait que ces deux critères sont intégrés dans de nombreux scores pronostics retrouvés dans la littérature tels que DRAGON (96), PLAN (35), THRIVE (37) ou encore iScore (36).

La durée de procédure est négativement corrélée au pronostic avec un OR = 0,69 (0,50 – 0,80) ( $p = 0,004$ ), elle reflète une procédure plus complexe, expliquée soit par un cathétérisme plus complexe soit par la nature de l'occlusion (tortuosité vasculaire, athérome intracrânien, occlusion en tandem).

L'hyperglycémie est négativement corrélée au pronostic de l'AVC avec un ORs = 0,75 (0,65 – 0,87) ( $p < 0,001$ ). Notre étude ne retrouve pas de corrélation significative entre la présence d'un diabète et un mauvais pronostic alors que retrouvé chez Zhang et Al (89).

Ces deux résultats interprétés de manière conjointe, suggèrent qu'un diabète non équilibré, souvent reflété par l'hyperglycémie est un mauvais état de santé cérébral et est associé à un mauvais pronostic. Un patient diabétique avec un bon équilibre glycémique n'a pas forcément de retentissement sur son état de santé cérébral et donc n'a pas de risque majoré de moins bon pronostic après un AVC.

Notre étude ne retrouve pas d'association significative entre le pronostic et certains facteurs de risque cardiovasculaires reconnus dans la littérature (6). Cela suggère que l'intégration de l'âge cérébral dans notre modèle de régression logistique mesure directement l'impact de ces facteurs sur la santé cérébrale et sur le pronostic contrairement à leur simple présence.

Il est évident que la recanalisation doit être proposée au plus grand nombre de patients afin de réduire considérablement le poids de l'AVC. Parmi les autres facteurs pronostiques modifiables, le délai de procédure et le temps écoulé entre imagerie et recanalisation sont des critères optimisables.

### ***Limites et ouvertures***

Malgré un effectif confortable et multicentrique, notre étude souffre de nombreux biais, notamment liés à son design rétrospectif.

Notre modèle de prédiction de l'âge cérébral est basé uniquement sur des données volumétriques cérébrales.

La leucopathie est un déterminant majeur de la santé vasculaire, elle est associée à l'HTA et au tabagisme (73), expliquant sa contribution dans l'augmentation du risque d'AVC. L'absence d'intégration de la leucopathie dans notre modèle de prédiction de l'âge cérébral peut expliquer l'absence d'association significative retrouvée avec l'HTA dans notre étude, alors que démontrée dans l'étude de Bretzner et Al (76). On pourrait proposer comme travaux futurs, l'utilisation d'algorithme intégrant ces données de leucopathie dans la prédiction de l'âge cérébral afin d'approcher de manière plus fine l'état de santé cérébral.

Nous n'avons pas intégré dans nos analyses le volume de l'infarctus comme variable confondante. Dans son étude, Liew et Al retrouve que l'âge cérébral avancé est associé à des lésions ischémiques de plus grand volume, et démontre qu'un bon état de santé cérébral est associé à un meilleur pronostic pour des lésions ischémiques de même volume (OR = 1.04, 95% CI 1.01–1.08,  $p = 0.004$ ) (86). Un travail de recherche en cours étudie l'impact du volume ischémique dans le pronostic de l'AVC.

Nos analyses ne se sont pas intéressées à la contribution des déterminants socioculturels sur l'âge cérébral ni sur le pronostic pourtant démontrés pour l'activité physique, la consommation d'alcool ou encore la méditation. Nous pourrions intégrer ces variables afin d'évaluer leur influence sur l'état de santé cérébral.

La majeure partie des études sur l'âge cérébral ont été menées dans le cadre de protocole de recherche, pour la maladie d'Alzheimer (67) ou la schizophrénie (97). Pour exemple, les études de Cole et Al (72), Than et Al (86) et Mulugeta et Al (98), basées sur la cohorte UK Biobank, sont réalisées chez des patients volontaires, souvent en meilleure santé et dont le pool de données radiologiques disponibles comporte des séquences morphologiques T1 volumiques de qualité.

Nous avons prédit l'âge cérébral sur des imageries réalisées dans le cadre de l'urgence, de moindre qualité, à l'origine d'un biais potentiel dans la prédiction. On peut supposer que les artefacts de mouvements entraînent une sous-estimation du volume de LCS et une surestimation du volume de parenchyme, à l'origine d'une surestimation de l'état de santé cérébral.

Néanmoins le caractère multicentrique et « en vie courante » de notre étude, rend nos résultats extrapolables aux données en pratique quotidienne.

Dans le futur, l'amélioration du post-traitement avec accélération des temps d'acquisition des images permettrait d'homogénéiser la qualité des images obtenues. On pourrait obtenir des résultats basés sur une analyse cérébrale plus fine approchant au plus près l'état de santé cérébral et sur de plus large cohorte grâce à la réduction du nombre de patients exclus pour qualité d'images non satisfaisantes.

Devant l'augmentation considérable des données cliniques et radiologiques, l'intelligence artificielle est une aide à l'incorporation d'un grand nombre de variables cliniques dans les analyses.

Dans le contexte actuel où la médecine personnalisée est au cœur de la démarche de la prise en soin, ce marqueur de santé cérébral obtenu grâce aux progrès numériques, projette le potentiel futur de la santé numérique personnalisée dans les parcours de soin.

Elle souligne par ailleurs l'importance de l'intégration des outils d'intelligence artificielle dans notre pratique quotidienne pour continuer à valoriser nos compétences.

## **CONCLUSION**

Notre étude montre que l'âge cérébral élevé, biomarqueur personnalisé d'imagerie témoignant d'une santé cérébrale diminuée, est associé à un moins bon pronostic chez les patients traités par thrombectomie mécanique pour un AVC ischémique à Lille.

Notre étude amène encore des preuves du lien étroit entre santé cardiovasculaire et santé cérébrale. Elle suggère l'importance de la prévention des facteurs de risques cardiovasculaires et plus précisément du diabète et du tabagisme dans l'AVC et dans la santé cérébrale en général.

Nos résultats supportent l'intégration de ce biomarqueur de santé cérébrale pour guider les indications de thrombectomie mécanique faisant le continuum entre médecine personnalisée, santé numérique et prise en soins.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 7 mars 2017 [cité 15 sept 2024];135(10). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000485>
2. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* oct 2021;20(10):795-820.
3. Les 10 principales causes de décès - WHO [Internet]. 2024 août [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Parcours AVC chez l'adulte - HAS 2019.
5. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/le-scan/#tabs>.
6. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* août 2020;51(8):2418-27.
7. Maladies et Accidents - Tableaux de l'économie française - INSEE [Internet]. INSEE; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277745?sommaire=4318291#titre-bloc-3>
8. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 24 juin 2014 [cité 13 sept 2024];129(25\_suppl\_2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
9. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, et al. Predictors of Long-Term Recurrent Vascular Events After Ischemic Stroke at Young Age: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation.* 22 avr 2014;129(16):1668-76.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* août 1991;22(8):983-8.
11. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes Mellitus: A Risk Factor for Ischemic Stroke in a Large Biracial Population. *Stroke.* juin 2013;44(6):1500-4.
12. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 23 oct 2012;79(17):1781-7.
13. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* juill 2010;8(7):917-32.
14. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, et al. Cigarette Smoking, Systolic Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region. *Stroke.* juin 2008;39(6):1694-702.
15. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *The Lancet.* août 1996;348(9026):498-505.

16. Zhao W, Xiao ZJ, Zhao SP. The Benefits and Risks of Statin Therapy in Ischemic Stroke: A Review of the Literature. *Neurol India*. 2019;67(4):983.
17. Blomstrand A, Blomstrand C, Arai N, Bengtsson C, Björkelund C. Stroke incidence and association with risk factors in women: a 32-year follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open*. oct 2014;4(10):e005173.
18. Grau AJ, Barth C, Geletneky B, Ling P, Palm F, Lichy C, et al. Association Between Recent Sports Activity, Sports Activity in Young Adulthood, and Stroke. *Stroke*. févr 2009;40(2):426-31.
19. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. janv 2006;37(1):263-6.
20. SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ACTILYSE (altéplase), antithrombotique [Internet]. site HAS; 2012. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/actylise\\_synthese\\_04072012.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/actylise_synthese_04072012.pdf)
21. Calvet D, Bracard S, Mas JL. Traitement de l'ischémie cérébrale artérielle et veineuse. Recommandations formalisées d'experts : Prise en charge de l'AVC par le réanimateur. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2012;168(6-7):512-21.
22. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. mars 2004;363(9411):768-74.
23. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. août 2017;12(6):641-52.
24. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. oct 2017;12(8):896-905.
25. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. oct 2012;11(10):860-7.
26. Albers GW. Expanding the Window for Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: The Potential Role of Acute MRI for Patient Selection. *Stroke*. oct 1999;30(10):2230-7.
27. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet*. janv 2007;369(9558):293-8.
28. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and Diffusion-Weighted MR Imaging in Randomized Order: Diffusion-Weighted Imaging Results in Higher Accuracy and Lower Interrater Variability in the Diagnosis of Hyperacute Ischemic Stroke. *Stroke*. sept 2002;33(9):2206-10.
29. Danière F, Edjlali-Goujon M, Mellerio C, Turc G, Naggara O, Tselikas L, et al. MR screening of candidates for thrombolysis: How to identify stroke mimics? *J Neuroradiol*. déc 2014;41(5):283-95.
30. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, 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*. nov 2011;10(11):978-86.

31. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, et al. MR Imaging Helps Predict Time from Symptom Onset in Patients with Acute Stroke: Implications for Patients with Unknown Onset Time. *Radiology*. déc 2010;257(3):782-92.
32. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Van Den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):11-20.
33. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi AA, Woo H, et al. Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document. *Neuroradiology*. juin 2016;58(6):537-41.
34. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): Design and Baseline Analysis of an Ischemic Stroke Registry Including Acute Multimodal Imaging. *Stroke*. nov 2010;41(11):2491-8.
35. O'Donnell MJ. The PLAN Score: A Bedside Prediction Rule for Death and Severe Disability Following Acute Ischemic Stroke. *Arch Intern Med*. 12 nov 2012;172(20):1548.
36. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScore: A Risk Score to Predict Death Early After Hospitalization for an Acute Ischemic Stroke. *Circulation*. 22 févr 2011;123(7):739-49.
37. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting Long-Term Outcome after Endovascular Stroke Treatment: The Total Health Risks in Vascular Events Score. *Am J Neuroradiol*. août 2010;31(7):1192-6.
38. Drozdowska BA, Singh S, Quinn TJ. Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. *Front Neurol*. 21 mars 2019;10:274.
39. Renz N, Karameshev A, Haefeli T. Predictors of early mortality after acute ischemic stroke. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 8 mai 2010 [cité 15 sept 2024]; Disponible sur: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1117>
40. Forti P, Maioli F, Procaccianti G, Nativio V, Lega MV, Coveri M, et al. Independent predictors of ischemic stroke in the elderly: Prospective data from a stroke unit. *Neurology*. janv 2013;80(1):29-38.
41. Saposnik G, Black S. Stroke in the Very Elderly: Hospital Care, Case Fatality and Disposition. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(6):537-43.
42. Kammersgaard LP. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing*. 1 mars 2004;33(2):149-54.
43. Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Smith EE, Saver JL, et al. Age-Related Differences in Characteristics, Performance Measures, Treatment Trends, and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke. *Circulation*. 23 févr 2010;121(7):879-91.
44. Ribo M, Flores A, Mansilla E, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, et al. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J NeuroInterventional Surg*. juill 2014;6(6):418-22.
45. Arsava EM, Vural A, Akpinar E, Gocmen R, Akcalar S, Oguz KK, et al. The Detrimental Effect of Aging on Leptomeningeal Collaterals in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mars 2014;23(3):421-6.
46. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke*. févr 2016;11(2):260-7.

47. The Ninds t-PA Stroke Study Group. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*. nov 1997;28(11):2109-18.
48. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models. *Stroke*. janv 2004;35(1):158-62.
49. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Knaus WA, Wang XQ, Haley EC. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke. *Stroke*. févr 2000;31(2):448-55.
50. Chang KC, Tan TY, Liou CW, Tseng MC. Predicting 3-month Mortality Among Patients Hospitalized for First-ever Acute Ischemic Stroke. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(4):310-7.
51. Löuvbld K, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, et al. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol*. août 1997;42(2):164-70.
52. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, et al. Infarct Volume Is a Pivotal Biomarker After Intra-Arterial Stroke Therapy. *Stroke*. mai 2012;43(5):1323-30.
53. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. mai 2000;355(9216):1670-4.
54. Hacke W. « Malignant » Middle Cerebral Artery Territory Infarction: Clinical Course and Prognostic Signs. *Arch Neurol*. 1 avr 1996;53(4):309.
55. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, Van Gijn J, Van Der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. avr 2009;8(4):326-33.
56. De Silva DA, Fink JN, Christensen S, Ebinger M, Bladin C, Levi CR, et al. Assessing Reperfusion and Recanalization as Markers of Clinical Outcomes After Intravenous Thrombolysis in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*. août 2009;40(8):2872-4.
57. Das S, Mitchell P, Ross N, Whitfield PC. Decompressive Hemicraniectomy in the Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*. mars 2019;123:8-16.
58. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. mai 1992;42(5):976-976.
59. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. juill 1992;32(1):78-86.
60. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 14 déc 1995;333(24):1581-8.
61. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):1009-18.
62. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
63. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. oct 2016;15(11):1138-47.

64. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*. juill 2001;14(1):21-36.
65. Lockhart SN, DeCarli C. Structural Imaging Measures of Brain Aging. *Neuropsychol Rev*. sept 2014;24(3):271-89.
66. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*. 1 juill 2003;60(7):989.
67. Gautherot M, Kuchcinski G, Bordier C, Sillaire AR, Delbeuck X, Leroy M, et al. Longitudinal Analysis of Brain-Predicted Age in Amnesic and Non-amnesic Sporadic Early-Onset Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 3 nov 2021;13:729635.
68. Anatürk M, Kaufmann T, Cole JH, Suri S, Griffanti L, Zsoldos E, et al. Prediction of brain age and cognitive age: Quantifying brain and cognitive maintenance in aging. *Hum Brain Mapp*. 15 avr 2021;42(6):1626-40.
69. Umarova RM, Gallucci L, Hakim A, Wiest R, Fischer U, Arnold M. Adaptation of the Concept of Brain Reserve for the Prediction of Stroke Outcome: Proxies, Neural Mechanisms, and Significance for Research. *Brain Sci*. 12 janv 2024;14(1):77.
70. Franke K, Gaser C, Manor B, Novak V. Advanced BrainAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2013 [cité 27 sept 2023];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2013.00090/abstract>
71. Marek K, Chowdhury S, Siderowf A, Lasch S, Coffey CS, Caspell-Garcia C, et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) – establishing a PD biomarker cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. déc 2018;5(12):1460-77.
72. Cole JH. Multimodality neuroimaging brain-age in UK biobank: relationship to biomedical, lifestyle, and cognitive factors. *Neurobiol Aging*. août 2020;92:34-42.
73. Werden E, Cumming T, Li Q, Bird L, Veldsman M, Pardoe HR, et al. Structural MRI markers of brain aging early after ischemic stroke. *Neurology*. 11 juill 2017;89(2):116-24.
74. Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, Ferrazzano P, Pichiule P, Yoshita M, et al. The brain in the age of old: The hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann Neurol*. déc 2008;64(6):698-706.
75. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. *J Neurol Sci*. déc 2000;181(1-2):111-7.
76. Bretzner M, Bonkhoff AK, Schirmer MD, Hong S, Dalca A, Donahue K, et al. Radiomics-Derived Brain Age Predicts Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 21 févr 2023;100(8):e822-33.
77. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, De Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
78. Bentley P, Ganesalingam J, Carlton Jones AL, Mahady K, Epton S, Rinne P, et al. Prediction of stroke thrombolysis outcome using CT brain machine learning. *NeuroImage Clin*. 2014;4:635-40.
79. Billot B, Magdamo C, Cheng Y, Arnold SE, Das S, Iglesias JE. Robust machine learning segmentation for large-scale analysis of heterogeneous clinical brain MRI datasets. *Proc Natl Acad Sci*. 28 févr 2023;120(9):e2216399120.

80. Baron JC. Predicting Stroke Recurrence in Occlusive Disease Using Noninvasive Quantitative Mapping of Cerebrovascular Reserve. *Stroke*. mars 2024;55(3):622-4.
81. Stib MT, Vasquez J, Dong MP, Kim YH, Subzwari SS, Triedman HJ, et al. Detecting Large Vessel Occlusion at Multiphase CT Angiography by Using a Deep Convolutional Neural Network. *Radiology*. déc 2020;297(3):640-9.
82. Shinohara Y, Takahashi N, Lee Y, Ohmura T, Kinoshita T. Development of a deep learning model to identify hyperdense MCA sign in patients with acute ischemic stroke. *Jpn J Radiol*. févr 2020;38(2):112-7.
83. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, Takhtawala RS, Filippi CG, Yu W, et al. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. *Am J Neuroradiol*. janv 2021;42(1):2-11.
84. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 20 mai 2014;82(20):1776-83.
85. Elliott ML, Belsky DW, Knodt AR, Ireland D, Melzer TR, Poulton R, et al. Brain-age in midlife is associated with accelerated biological aging and cognitive decline in a longitudinal birth cohort. *Mol Psychiatry*. août 2021;26(8):3829-38.
86. Liew SL, Schweighofer N, Cole JH, Zavaliangos-Petropulu A, Lo BP, Han LKM, et al. Association of Brain Age, Lesion Volume, and Functional Outcome in Patients With Stroke. *Neurology [Internet]*. 16 mai 2023 [cité 21 déc 2023];100(20). Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000207219>
87. Kristinsson S, Busby N, Rorden C, Newman-Norlund R, Den Ouden DB, Magnusdottir S, et al. Brain age predicts long-term recovery in post-stroke aphasia. *Brain Commun*. 1 sept 2022;4(5):fcac252.
88. Kolbeinsson A, Filippi S, Panagakis Y, Matthews PM, Elliott P, Dehghan A, et al. Accelerated MRI-predicted brain ageing and its associations with cardiometabolic and brain disorders. *Sci Rep*. 17 nov 2020;10(1):19940.
89. Zhang T, Shaw M, Cherbuin N. Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Brain Atrophy: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 30 sept 2022;46(5):781-802.
90. Franke K, Ristow M, Gaser C. Gender-specific impact of personal health parameters on individual brain aging in cognitively unimpaired elderly subjects. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 23 mai 2014 [cité 17 août 2024];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00094/abstract>
91. Ning K, Zhao L, Matloff W, Sun F, Toga AW. Association of relative brain age with tobacco smoking, alcohol consumption, and genetic variants. *Sci Rep*. 30 janv 2020;10(1):10.
92. Steffener J, Habeck C, O'Shea D, Razlighi Q, Bherer L, Stern Y. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiol Aging*. avr 2016;40:138-44.
93. Luders E, Cherbuin N, Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *NeuroImage*. juill 2016;134:508-13.
94. Steffener J. Education and age-related differences in cortical thickness and volume across the lifespan. *Neurobiol Aging*. juin 2021;102:102-10.
95. Veit R, Kullmann S, Heni M, Machann J, Häring HU, Fritsche A, et al. Reduced cortical thickness associated with visceral fat and BMI. *NeuroImage Clin*. 2014;6:307-11.

96. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkäniemi J, Lyrer P, Kaste M, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis–treated ischemic stroke patients: The DRAGON score. *Neurology*. 7 févr 2012;78(6):427-32.
97. Hajek T, Franke K, Kolenic M, Capkova J, Matejka M, Propper L, et al. Brain Age in Early Stages of Bipolar Disorders or Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 2019;45(1):190-8.
98. Mulugeta A, Navale SS, Lumsden AL, Llewellyn DJ, Hyppönen E. Healthy Lifestyle, Genetic Risk and Brain Health: A Gene-Environment Interaction Study in the UK Biobank. *Nutrients*. 21 sept 2022;14(19):3907.

## ANNEXES

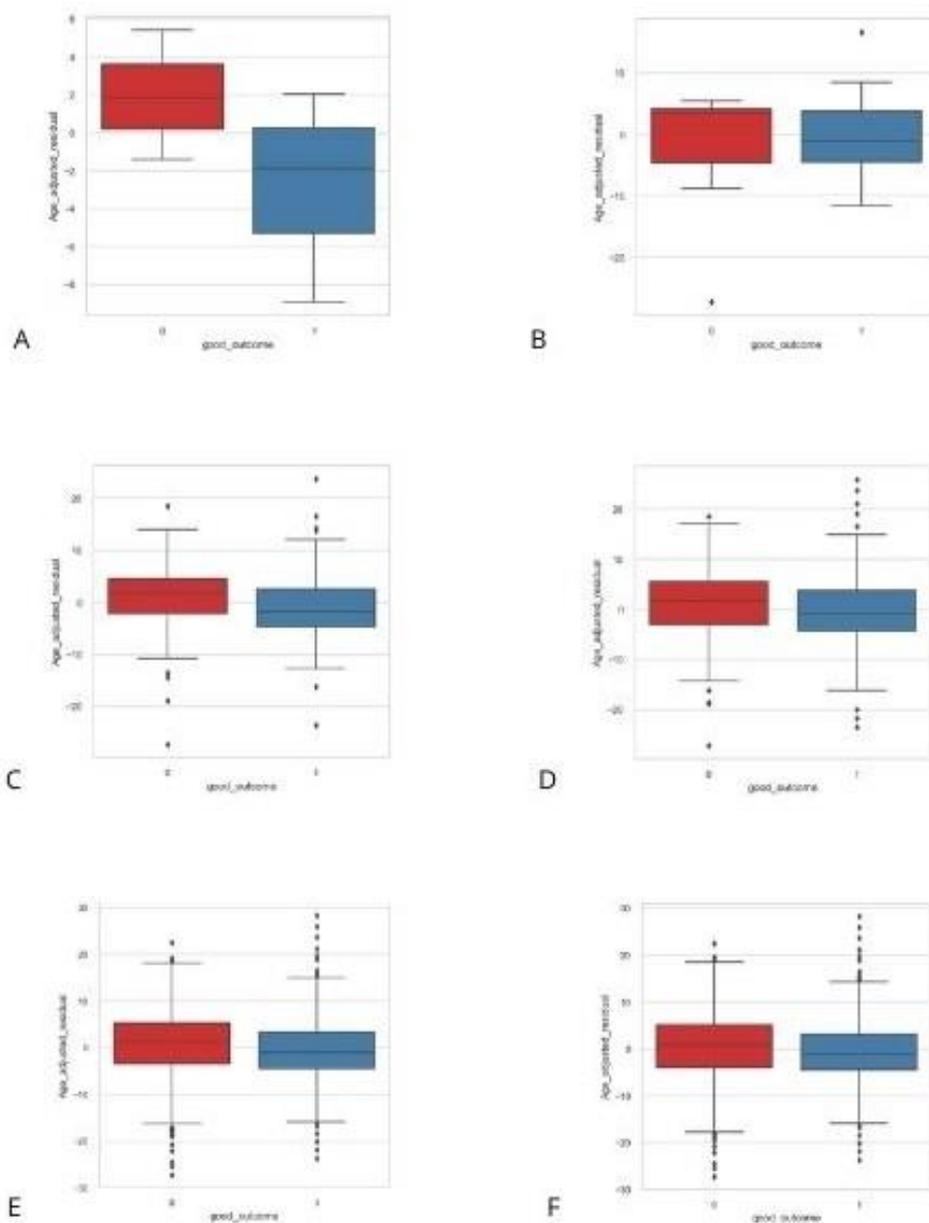


Figure 33 - Box plot pronostic et RBA à différentes valeurs de NIHSS.

A : pour NIHSS  $\leq 1$  ( $n=13$ )

B : pour NIHSS  $\leq 3$  ( $n=45$ )

C : pour NIHSS  $\leq 8$  ( $n=206$ )

D : pour NIHSS  $\leq 14$  ( $n=513$ )

E : pour NIHSS  $\leq 20$  ( $n=972$ )

F : pour NIHSS  $\leq 32$  ( $n=1289$ )

<b>Variabes</b>	<b>Coefficient de régression (<math>\beta</math>)</b>	<b>p-value</b>
Recanalisation	1,745	<0,001
Sexe masculin	0,189	0,222
HTA	0,033	0,846
Diabète	-0,146	0,485
FA	-0,024	0,883
Hypocholestérolémie	0,132	0,399
Tabagisme actif	-0,221	0,337
Tabagisme	0,201	0,294
TIV	0,668	<0,001
ATCD AVC et AIT	-0,265	0,164
AVC du réveil	-0,267	0,097
NIHSS H0	-0,113	<0,001
Age	-0,049	<0,001
PAS	-0,001	0,641
Glycémie	-0,005	0,001
Délai imagerie-TM	-0,004	0,003
Temps de procédure	-0,014	<0,001
RBA	-0,031	0,001

Tableau 11- Résultats des analyses multivariées des déterminants du pronostic (n=1296).



**AUTEURE : Nom : GUETTIER**

**Prénom : Mélanie**

**Date de soutenance : 9 octobre 2024**

**Titre de la thèse : L'Âge cérébral comme nouveau marqueur de santé cérébrale pronostique dans l'AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique : Étude d'une cohorte de patients pris en charge au CHRU de Lille entre 2015 et 2020.**

**Thèse - Médecine – Lille 2024**

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

**Mots-clés : radiologie – neuroradiologie – santé cérébrale – santé cardiovasculaire – âge cérébral – AVC ischémique – thrombectomie mécanique – médecine personnalisée**

### **Résumé**

**Contexte :** L'âge est un facteur pronostic majeur chez les patients traités pour un AVC ischémique. L'âge cérébral est un marqueur biologique de santé cérébrale. Afin de personnaliser la prise en soin dans l'AVC nous avons analysé l'impact de l'état de santé cérébral dans le pronostic d'AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique.

**Méthode :** Etude d'une cohorte de patients pris en charge au CHRU de Lille pour un AVC ischémique traité par thrombectomie mécanique en 2015 et 2020. Prédiction de l'âge cérébral à l'aide d'intelligence artificielle et mesures de l'association entre âge cérébral et pronostic, déterminants de l'âge cérébral et déterminants du pronostic au sein de la cohorte.

**Résultats :** Un âge cérébral élevé est associé à un mauvais pronostic après un AVC ( $p = 0,0268$ ). Le diabète ( $\beta=1,695$  ;  $p=0,001$ ) et le tabagisme ( $\beta=1,064$  ;  $p=0,01$ ) sont associés à un âge cérébral élevé. La recanalisation (OR=5,72 (IC 3,60-9,09)) et la thrombolyse (OR=2,04 (IC 1,57-2,71)) sont les deux déterminants majeurs du pronostic après un AVC.

**Conclusion :** L'âge cérébral est un biomarqueur de santé cérébral étroitement lié à la santé cardiovasculaire et un bon indicateur du pronostic après un AVC. Son utilisation permet une médecine personnalisée et discute l'élargissement des indications thérapeutiques.

### **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Grégory KUCHCINSKI**

**Assesseurs :**

- **Monsieur le Professeur Sébastien VERCLYTTE**
- **Madame le Docteur Hilde HENON**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Martin BRETZNER**