



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**ANNÉE 2016 N°**

***APPORT DE L'IRM DANS LES ACCIDENTS VASCULAIRES  
CEREBRAUX ISCHEMIQUES POUR IDENTIFIER LES  
PATIENTS A MOINS DE 4H30 DU DEBUT DES SYMPTOMES  
ET SUIVRE L'EVOLUTION DES LESIONS AU SEIN DE LA  
SUBSTANCE BLANCHE ET DE LA SUBSTANCE GRISE***

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le **7 Octobre 2016**  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Lise-Prune BERNER**  
**Née le 17 Février 1986 à Meyrin (CH)**

**Sous la direction de monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	François-Noël GILLY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
Directeur Général des Services	Alain HELLEU
<b><u>Secteur Santé</u></b>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Yves MATILLON
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<b><u>Secteur Sciences et Technologie</u></b>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2015/2016

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Claris	Olivier	Pédiatrie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière



Zoulim

Fabien

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie

Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

### **Professeurs émérites**

Baverel	Gabriel	Physiologie
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

#### **Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire

Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire

Vasiljevic  
Venet

Alexandre  
Fabienne

Anatomie et cytologie pathologiques  
Immunologie

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge  
Figon

Thierry  
Sophie

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la  
Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou  
leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de  
l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.  
Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite  
ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes  
compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois  
couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### *Aux membres du Jury*

**Monsieur le Professeur Berthezène,** Vous m'avez initiée à la recherche et permis de me spécialiser en neuroradiologie, ce de dont je rêvais. Vous m'avez guidée et conseillée avec bienveillance pendant ces dernières années. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre sens critique, vos conseils indulgents mais toujours avisés sur mes travaux. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect le plus sincère.

**Monsieur le Professeur Nighoghossian,** Vous me faites l'honneur de juger ce travail dont vous êtes l'un des principaux investigateurs. Je vous remercie pour votre aide précieuse, votre patience et vos réponses rapides (quelque soit l'heure ou le jour). Votre charisme et votre enthousiasme ont été et sont toujours pour moi des sources de motivation. Je vous remercie sincèrement de votre soutien. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande admiration et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Cotton,** Vous avez guidé mes premiers pas en radiologie et surtout vous avez su transmettre votre enthousiasme pour la neuroradiologie. J'admire vos qualités professionnelles, pédagogiques et humaines, qui sont pour moi un modèle et une source d'inspiration. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration et de toute mon estime.

**Monsieur le Professeur Douek,** Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury. Votre implication pour la recherche et votre attrait constant pour les nouveautés en imagerie et votre implication en recherche sont remarquables. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

**Monsieur le Docteur Riva,** J'admire tes qualités humaines, ta conscience professionnelle et ton implication sans faille en neuroradiologie interventionnelle. Je te remercie d'avoir accepté de participer aujourd'hui à mon Jury de thèse, tout un symbole. C'était pour moi une évidence que tu fasses partie du jury de ma thèse. Ce sera pour moi un grand plaisir de continuer à te côtoyer les prochaines années, et j'espère apprendre encore beaucoup à tes côtés. En témoignage de ma sincère amitié et de toute mon estime pour le « grande medico » que tu es.

*A nos maîtres d'internat, Professeurs et Chefs de service, qui m'ont accueillie pendant mon internat*

**Messieurs les Professeurs Berthezène et Nighoghossian**, Vous m'avez montré ce que «travailler ensemble» veut dire. J'espère suivre votre exemple. Parce que sans vous ce travail n'aurait pas abouti, je tenais encore à vous remercier. Je suis heureuse et impatiente de pouvoir travailler et continuer à apprendre à vos côtés.

**Monsieur le Professeur Turjman**, Merci de m'avoir accueillie pendant un semestre et initiée à la NRI. J'admire votre implication dans cette belle discipline.

**Madame le Professeur Oppenheim et Monsieur le Professeur Meder**, Merci de m'avoir accueillie à Sainte-Anne et fait en sorte que j'y passe un semestre riche en enseignements qui m'aura conforté dans mon choix pour la neuroradiologie. J'ai la plus grande admiration pour vos compétences en neuroradiologie et en recherche.

**Monsieur le Professeur Revel**, J'admire vos qualités humaines et professionnelles qui sont pour moi un modèle.

**Monsieur le Professeur Bussel**, Pour ta passion sincère et ton dévouement à la recherche, et pour m'avoir donnée un surnom composé personnalisé.

**Messieurs les Professeurs Valette, Pracros, Pialat et Rouvière, monsieur le Docteur Thiesse.**

*A ceux sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour*

Tae-Hee, parce que IKNOW c'est un peu toi ! J'ai une admiration immense pour tout travail que tu accomplis. Je te remercie pour ta disponibilité et tes conseils, toujours les plus pertinents, ton enseignement et aussi pour ton humour particulier que j'apprécie.

Julien (dit Juju le lapin), parce que sans toi ce projet n'aurait même pas existé ! Merci pour les heures passées sur Matlab (savoir coder c'est quand même la classe), et les craquages au b13.

Ana, travailler le sujet sur le b0 avec toi était mon réconfort pendant l'année recherche. En espérant que cette collaboration se poursuive peut-être un jour.

Julie Haesebert, pour ta contribution indispensable en statistiques.



## *A ma famille*

A mes parents, parce que sans vous rien n'aurait été possible ! Merci pour votre amour et votre soutien qui m'ont toujours portée et permis de réaliser mon rêve. Merci de m'avoir laissée faire mes choix, tout en étant toujours été à mes côtés, c'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Cette thèse du chat-mus c'est aussi un peu la votre. Merci de m'avoir faite comme je suis (malgré le petit nez !), merci pour cette belle vie et tous ces moments de bonheur, merci de m'avoir transmis vos valeurs et votre capacité à passer de Serre l'Ainé à Biarritz !

A Timu, tu m'as toujours soutenue (mentalement *et* physiquement!). Une relation mère-fille c'est toujours une aventure! Celle du chat et du timu est faite de beaucoup d'amour et de «kas».

Til Lille Far, tak fordi du er stabil og tak fordi du er stolt af mig uanset hvad jeg gør og uden at lægge pres på mig.

A vous deux, parce qu'au final je suis un bon mélange de vous deux !

Til Farfar, fordi du var den første til hvem jeg fortalte, at jeg ønskede mig at blive neuroradiolog. Jeg ønske du var her i dag, men det er du så på en anden måde. Tak for alt og fordi du var den der gjorde at jeg følte Dansk.

A mes grands parents partis trop tôt, Farmor, Mamie et Papi. J'aurais aimé plus vous connaître.

A ma famille du Danemark et de France. Une pensée particulière pour Sisse, Mark, Freja et Sif.

To Natalie, the kindest and nicest godmother! Thank you so much for your support, love and care. It has been so many years since we first met in Geneva, and here we are. Thanks for always being by my side, without questioning or judging. Thanks also to your family for their hospitality, they made me feel home in Colorado for a couple of days.

Für Uwe, vielen Dank für diese immer interessant Diskussionen und Ihre wohlwollenden Blick.

A Jean-Luc, il n'aura fallu que quelques fous rires à la Marmotte pour débiter une belle histoire. Tu es un parrain hors-normes, et j'aime le fait que maintenant je sois aussi parfois ta confidente. A Aurore ta soeur pour sa gentillesse.

## *A mes proches et connaissances*

To Davide, my « BB » (who knows what this means..)

Because you are the rock upon which I stand ! Life is more beautiful with you. Thank you for accepting me as I am, and even laughing at my jokes (sometimes). You know me very well (maybe because I am so predictable ;) Between Lyon, Oxford, Milan (Monza!), Geneva and Santa Maria Hoe, I hope that one day we will find our own place to settle down and « con-sider».

## *A tous ceux de ma vie en médecine*

### *L'internat*

Meryl, parce qu'il a suffi d'un regard et d'une passion partagée pour une certaine spécialité pâtissière pour faire naître une amitié, preuve que le coup de foudre amical existe ! Merci d'être là, quelques soit les circonstances. J'aimerais qu'on arrive à passer plus de temps ensemble, mais ton emploi du temps de chir vasc complique un peu les choses ! Je suis vraiment tes heureuse de te compter comme amie proche, et je nous vois déjà continuer à être des miss macarons (quand même mieux que des pétunias du dance floor ;) jusqu'à nos vieux jours (l'avantage c'est que même sans dents on pourra en manger!) A «ton» Mathieu, pour m'avoir acceptée, et à vous deux de m'accueillir parfois chez vous!

Elodie, grâce à qui cette année recherche aura été folle et créatrice ! De notre travail « main dans la main » est né une belle amitié. A notre mur du B13, aux medecins\_poubelles , aux caffè latte, au branquiworld et aux ROI, à Bruce et à SF (il faut garder des rêves). Aux deux êtres extraordinaires qui partagent ta vie, Hector et François (Dudu) j'admiraïs déjà tes qualités humaines en tant qu'externe, j'ai été ravie de te retrouver auprès d'Elodie pour ce couple génial que vous formez ! Et à la jolie éléphante-souris qui va bientôt pointer le bout de son nez !

Sandra, j'ai été conquise dès la première fois où je t'ai rencontrée. J'aime ton caractère entier et j'admire ton courage pour tout mener de front. Soit assurée de mon soutien quoi que tu fasses. Merci pour tous les moments passés ensemble de Londres (et pour m'avoir traînée voir The Bodyguard) à Rhône Alpes (comme ça j'inclus Miribel et la fondue, c'est important !)

Axel, tu m'as accompagnée en ce début d'internat, un moment important dans nos vies. Cela n'a pas toujours été facile, mais tu as toujours été là pour moi. Je ne veux garder en mémoire que les nombreux souvenirs des beaux moments partagés ensemble. Je suis contente que tu aies réussi en médecine vasculaire mais surtout je te souhaite d'être heureux.

Thomas et Sabrina, pour votre compagnie que j'ai toujours appréciée et apprécie encore. Merci d'avoir gardé contact. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec le beau petit bonhomme que vous avez maintenant !

Abdou, pour ton entrain et ton sourire, Hélène pour ton courage.

Léa pour avoir été ma colocataire pendant un an, j'ai regretté que tu sois partie !

### *L'année recherche*

Hugo dit Huguette la Chouette, pour m'avoir appris la zone de confort et essayé de m'en sortir.

Elisa, grazie per la più bella collaborazione. L'amicizia nasce e si consolida con birre e un articolo ! Sono felice che tu sia tornata a Lione (I still need to learn Italian however because I'm not sure that Google translate is always correct..)

A la rencontre entre Simone et Fabien sans laquelle rien de tout cela ne serait arrivé.

A Monica, Jean Baptiste et Radu (encore désolée de faire planter l'IRM 7T, promis je ne faisais rien !), Nikos digne successeur de Julien dans un style plus sudiste, et Violaine qui a le meilleur bureau.

### *L'externat*

Valentine, pour ta spontanéité et notre amitié qui dure malgré une période d'éloignement géographique, je crois qu'on a passé le cap des 7 ans alors c'est bon! Au souvenir de nos soirées filles!

Les « garçons » : Math, pour avoir été mon confident pendant toutes ces années d'externat, j'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui mais tu as une excuse tout à ton image de baroudeur éternel (et je t'envie pour cela) : « je suis en Islande pour voir des aurores boréales » ! Nico, pour m'avoir supportée depuis les banc de Hermann et Galien en P1, pour ta vivacité d'esprit (c'est toujours un plaisir de te voir) et pour faire partie des trois seules personnes sur terre assez inconscientes pour m'avoir faite conduire (!) Guillaume, pour être un repère et quelqu'un sur qui on peut compter, ton attention et ta gentillesse envers les autres (pas un Noel sans un message!) je te souhaite une grande famille comme tu en rêves (et c'est bien parti avec Marie !:-)

Max pour m'avoir permis de connaître un autre monde que celui médical, fait de musique de livres de dessins et de chocolat.

Matthieu F pour ta prose irremplaçable, et ton départ réussi au pays des baleines.

Stéphanie pour avoir été ma colocataire pendant cette affreuse première année, et pour tes goûts musicaux parfaits (dix ans après j'adore toujours la play-list que tu m'avais faite!)

A messieurs Alain Gérente et Marc Lassalle, pour nous avoir supportées lors de notre première année et m'avoir soutenue par la suite. Je ne pensais pas vous retrouver un jour à Biarritz !

Aux médecins et internes rencontrés lors de mes stages d'externe, qui sont les premiers à devoir nous confronter au « vrai » monde médical.

Jean-Phi pour m'avoir parlé de la thrombectomie.

Georges, always wishing me the best, you deserve the best to.

Marc G, parce que je t'ai connu en chaussures de skate et sans barbe (vive O4 et une pensée au Dr Laurent Pérard) avant que tu ne deviennes mon co-interne brillant et stylé ! Aux co-externes et camarades de promo.

### *Et ceux d'ailleurs*

Irène, parce que les années n'efface pas une amitié d'enfance comme la notre. Tannay, notre cabane, nos gouters assises dans le même fauteuil sont des souvenirs pour la vie !

Vass, je regrette que nos chemins se soient éloignés, mais malgré la distance tu restes quelqu'un qui compte énormément pour moi.

Joris, notre rencontre restera toujours dans ma mémoire, prends soin de toi. A Christelle et Stéphane (dire que j'habite toujours dans leur ancien appart' de Créqui!)

David vH pour m'avoir admise dans ton monde et fait partagé des moments très « parisiens » !

Agathe pour avoir partagé une saint-valentin culinaire mémorable.

Au MT club, et en particulier Ramani et Sarah.

A mes amitiés du lycée, du collège et du primaire dont l'éloignement géographique aura eu raison...Une pensée pour Jérôme G en Californie.

Aux amis de la famille: les « Pascaux » et les vacances passées ensemble de Paris à Arcachon, les Isoul, les Roduit, Muffi et Anette, Mme et M (cher confère) Maquet, Sarah et Iggy, Denis et Martine pour m'avoir toujours accueillie au Séminaire comme une deuxième maison à Valréas, les Gret et en particulier Suzanne pour toutes les confitures !

A mes voisins Mme Dubus, les Lauvergnat-Duinat et les Pinti pour leur disponibilité.

### ***A la (grande et belle) famille de la radiologie et de la recherche***

*Aux radiologues séniors, CCA et PH pour leur compagnonnage*

*A Lyon Sud* parce qu'un premier semestre c'est important : le brillantissime Jean Roch, Simona la discrète mais efficace, Abdel et Maxime grâce à qui j'ai (entre autre) appris ce qu'est une MILF, Mathilde; *A l'HFME* ; *A la Croix Rousse* : Agnès C pour m'avoir accompagnée et soutenue, merci de m'avoir permis de partir aux JFR et à Chicago, merci pour ta sollicitude envers moi et j'espère qu'un jour on arrivera à se faire ce fameux repas, Anne Fred pour ta gentillesse et les M&Ms, Jef pour ton calme (malgré mon incompetence sur les TAGT !), et bien sur Emmanuelle M, Agnès R, Hélène ; *A Neuro* : Gianluuuucaa ! quel plaisir de t'avoir commencé à apprendre la neuroradio à tes côtés, merci d'avoir essayé de me communiquer ton savoir, j'espère être digne de toi et te revoir un jour (en France ou Sardaigne !;-), Guy tu pars mais je pense savoir où te croiser à coup sûr (l'auditorium !), Marc Hermier pour son savoir, Roberto pour m'avoir confortée dans mon admiration pour la NRI mais parce que c'est aussi un plaisir de discuter autour d'une tasse de café « à l'italienne » et que la beauté des « pasta fatta in casa » n'a d'égale que celle des collatérales en artériographie (je me souviens encore de la première fois où tu m'en a parlé !:), Luis et Ilario pour m'avoir laissé la main en NRI et m'en avoir appris les bases, Benjamin même s'il semble que le timing fait qu'on ne pourra jamais travailler ensemble, Javier que j'ai été ravie de retrouver à HEH ; *A Cardio* : Delphine et Sophie pour tant de bons moments passés en stage et vos personnalités que j'adore, à Veronique pour les cafés dans son bureau; *Au CLB* : Laure tu es un modèle pour moi, Anne pour tes « bisous aux patients », Nicole pour ton expérience et ton enseignement, Marie, Aurélie, Sophie, Marine, Anne Charlotte, Camille ce fût un plaisir de travailler avec vous toutes ; *A HEH* : Christelle P parce qu'avec toi j'aimais presque l'ostéo-articulaire (et ce n'est pas peu dire !) merci pour ce que tu m'as appris et nos papotages, Basile et Paul-Henri pour votre patience et votre enseignement en ostéo où j'avais tout à apprendre (et à oublier ensuite), Gaëlle que j'apprécie dernière ta rigueur, Aicha pour ses connaissances en ORL (je regrette de ne pas avoir pu plus en profiter), les « Charles » M et A, Arnaud M, Valeria, Capucine, Thibault, Amanda M, Flavie; *A Sainte-Anne* : Wagih

(bondoune Wagui!) pour avoir été un super « assistant » ;- ) j'ai adoré travaillé avec toi et qu'est ce qu'on a pu dire comme bêtises!, DJ Benzo pour ta sympathie et nos doutes partagés, Eric pour ton expérience, ton savoir et ta manière toute particulière d'interpeler tes internes (on finit par s'y faire), Denis le maître de l'interventionnel, Myriam pour ton enseignement et ton implication en recherche, Charles pour ton intelligence admirable et pour ces trop rares occasions en IRMf, et bien sûr Olivier, Christine et Laurence avec qui je n'ai malheureusement pas eu assez de vacs ; *En médecine nucléaire* : à Grégoire et Caroline pour m'en avoir appris les bases, à monsieur le Professeur Scheiber pour m'avoir accueillie.

#### *A ceux de mon année recherche*

Marlène pour m'avoir fait découvrir la recherche expérimentale, les souris et le synchrotron, j'admire ton travail et la personne que tu es.

Fabien pour ta bienveillance et ta bonne humeur.

Gabriel et Salem pour l'aide en segmentation et nous avoir fait découvrir Nicki Minaj (!)

#### *A tous les internes de radio côtoyés au cours de mes stages*

A celle qui reste « ma » promo, c'est à dire 2010 (la meilleure !) A l'inégalable Marco et à Popo (amusée d'avoir été là pour votre première rencontre !), Yohan pour ton humour ravageur, Roxana pour notre passion commune pour la neuroradiologie, Thiphaine pour avoir découvert ensemble Chicago, aux Audreys (H et L) et notre semestre à CR, Alexandru pour m'avoir beaucoup appris en NRI y compris la base (la ponction fémorale !), Laure j'admire ta personne et ton parcours, John (merci de partager la vie de Valentine), Marianne (bonne continuation dans le sud), Alexandre Bani pour ton son style et ton enthousiasme pour les projets en neuro-imagerie (ce n'est que le début j'espère !), au trio de blondes de Sainte-Anne formé avec Pauline (« Stell ») et Marie-Rose (Noisette et Lactarium sont des mots vides de sens sans vous!). Aux co-internes Lauranne, Francis, Caroline, Jean, Clement, Charlotte, Florian, E et C, Hedi, Florence.

Aux internes des années supérieurs pour leur bienveillance, en particulier Thibaut M que j'ai suivi depuis l'externat, Aurélie C et Mathieu R lors de mon premier semestre. A ceux que je n'ai pas eu la chance d'avoir comme co-internes : Leila je suis heureuse que tu reste encore un peu à Neuro et de pouvoir commencer à travailler à tes côtés, j'aime ton entièreté et ta sincérité, Alexandre B toi tu pars, j'admire ta persévérance et te souhaite le meilleur pour la suite, Elodie S qui sait toujours tout (heureusement que tu es là pour me mettre au courant!), Clémence, Pia, Olivier, Thomas B, Audrey OB, Remy, Riadh, Nicolas, Guillaume.

Aux manipulateurs qui m'ont aidée en stage, avec une pensée particulière pour ceux en garde (Lyon Sud et Croix Rousse), de Croix Rousse, du CLB, de Sainte Anne (en particulier Stéphanie), et surtout ceux de Neuro-Cardio qui vont me retrouver bientôt (les pauvres !).

A toute l'équipe d'Imadis, pour cette belle aventure réussie.

Aux secrétaires avec une pensée pour celles de neuro et la gentillesse de Muriel au CHSA.

Et à tous ceux que j'ai peut être oubliés (mais j'espère que non!) dans cette longue liste...



# TABLE DES MATIERES

<b>I. Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Cohorte I KNOW .....</b>	<b>8</b>
<b>A. Patients .....</b>	<b>8</b>
<b>B. Critères d’inclusion et d’exclusion de la cohorte I-KNOW .....</b>	<b>8</b>
<b>C. Données irm .....</b>	<b>9</b>
1. Acquisition .....	9
2. Traitement et analyse des données IRM .....	9
<b>III. Première partie : Comparaison entre le mismatch « diffusion b1000 - b0 » et le mismatch « diffusion - FLAIR » pour identifier les AVC ischémiques aigus datant de moins de 4h30.....</b>	<b>11</b>
<b>A. Préambule.....</b>	<b>12</b>
1. Problématique des AVC d’horaire inconnu.....	12
2. Séquences d’intérêt .....	12
a) La séquence de Diffusion (DWI).....	12
b) La séquence FLAIR.....	14
3. Le mismatch « diffusion-FLAIR ».....	16
a) Définition et performances diagnostiques.....	16
b) Implications thérapeutiques.....	17
c) Limites du mismatch diffusion-FLAIR.....	18
4. Rationnel et objectif de l’étude.....	19
<b>B. Article original .....</b>	<b>20</b>
<b>IV. Deuxième partie : Evolution des lésions ischémiques au sein de la substance blanche et de la substance grise.....</b>	<b>25</b>
<b>A. Préambule.....</b>	<b>26</b>
1. Rappels physiopathologiques des AVC ischémiques.....	26
a) Paramètres hémodynamiques de base.....	26
b) Concept de pénombre ischémique.....	26
c) Différences de vulnérabilité à l’ischémie entre la substance grise et la substance blanche.....	29
2. Séquences d’intérêt .....	29
a) La séquence de Diffusion (DWI).....	29
b) La séquence de Perfusion (PWI).....	30

3. Le mismatch «diffusion-perfusion» comme marqueur de la pénombre.....	35
a) Définition générale.....	35
b) Définition volumique .....	35
c) Limites et évolution du mismatch diffusion-perfusion .....	36
4. Segmentation automatique de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) en IRM .....	37
a) Techniques de segmentation .....	37
b) Contexte particulier de l'AVC ischémique.....	40
5. Rationnel et objectif de l'étude.....	41
<b>B. Article original .....</b>	<b>42</b>
<b>V. Conclusions .....</b>	<b>50</b>
<b>VI. Perspectives .....</b>	<b>52</b>
<b>VII. Références .....</b>	<b>54</b>



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>ARD</b>	Anomalies Réversibles en Diffusion
<b>ARM</b>	Angiographie par Résonance Magnétique
<b>ASPECTS</b>	Alberta Stroke Program Early CT Score
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CBF</b>	Cerebral Blood Flow (cf DSC)
<b>CBV</b>	Cerebral Blood Volume (cf VSC)
<b>DSC</b>	Débit Sanguin Cérébral (cf CBF)
<b>DWI</b>	Diffusion Weighted Imaging
<b>EG</b>	Echo de Gradient
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>ES</b>	Echo de Spin
<b>FLAIR</b>	FLuid Attenuated Inversion Recovery
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IV</b>	Intra-Veineux(se)
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>NGC</b>	Noyaux Gris Centraux
<b>NIHSS</b>	National Institute of Health Stroke Scale
<b>PWI</b>	Perfusion Weighted Imaging
<b>RF</b>	Radio-Fréquence
<b>rt-PA</b>	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
<b>SB</b>	Substance Blanche
<b>SG</b>	Substance Grise
<b>SVD</b>	Single Value Decomposition
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>TI</b>	Temps d'Inversion
<b>Tmax</b>	Temps au pic de la courbe déconvoluée
<b>TOF</b>	Time Of Flight
<b>TR</b>	Temps de Récupération
<b>TTM</b>	Temps de Transit Moyen
<b>TTP</b>	Time To Peak
<b>VOI</b>	Volume Of Interest
<b>VSC</b>	Volume Sanguin Cérébral (cf CBV)

# I. INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont un problème majeur de santé publique (1). Au sein de l'Union Européenne, les AVC sont responsables d'environ 500 000 décès par an (2) et ils représentent la première cause de handicap acquis chez l'adulte et la troisième cause de mortalité dans les pays développés (3). Dans environ 85% des cas, l'AVC est d'origine ischémique, c'est à dire lié à l'occlusion d'une artère cérébrale. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique (« Time is brain ») car chaque minute d'ischémie cause la destruction de presque 2 millions de neurones (4). L'occlusion artérielle entraîne une hypoperfusion et une diminution des apports en oxygène dans le territoire vasculaire d'aval. Ceci a pour conséquence un dysfonctionnement du métabolisme cellulaire, qui survient dans les secondes ou minutes suivant l'instauration de l'ischémie.

Lors de la prise en charge d'un AVC ischémique, deux modalités d'imagerie sont possibles : la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est l'examen le plus sensible pour montrer précocement des signes d'ischémie aiguë (5). La réalisation d'une IRM cérébrale à la phase aiguë comprend différentes séquences complémentaires, indispensables afin de (6,7):

- éliminer un AVC hémorragique, qui est le principal diagnostic différentiel, sur la séquence T2 écho de gradient (T2\*)
- confirmer la nature ischémique de l'AVC et en apprécier l'étendue sur la séquence de diffusion (Diffusion Weighted Imaging, DWI)
- estimer la localisation de l'occlusion artérielle sur la séquence d'angiographie par résonance magnétique (ARM) par temps de vol (Time Of Flight, TOF)

Des séquences supplémentaires peuvent être réalisées pour :

- détecter la zone à risque (« pénombre ») qui est susceptible d'évoluer vers la nécrose à l'aide de la séquence de perfusion (Perfusion Weighted Imaging, PWI)
- estimer l'heure de début des symptômes en cas d'heure de début inconnu sur la séquence FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery).

En cas d'AVC ischémique, il existe deux possibilités thérapeutiques souvent complémentaires :

- \* d'une part un traitement médicamenteux : la thrombolyse par voie intraveineuse (IV) dont l'efficacité a été prouvée depuis plus de 20 ans (8) ;

- \* d'autre part un traitement mécanique : la thrombectomie par voie intra-artérielle, dont le bénéfice a récemment été démontré.

Depuis 2015, cinq études majeures ont montré l'efficacité de la thrombectomie mécanique par voie endovasculaire (9–13) pour les AVC ischémiques sur occlusion artérielle proximale, généralement en complément de la thrombolyse IV. L'imagerie était capitale dans la sélection des patients mais l'utilisation de l'IRM était minoritaire (<10% de l'ensemble des cas) (9,12,13) bien que l'impact des différentes modalités d'imagerie sur le temps de prise en charge soit discuté (14). Cet acte technique ne peut être réalisé que dans des centres hautement spécialisés et dans un délai maximal, pour l'instant admis par consensus (14,15), de 6h après le début des symptômes (hors occlusion de l'artère basilaire). La procédure consiste à placer un dispositif de retrait (« stent retriever » principalement ou thrombo-aspiration) directement au sein de l'artère cérébrale occluse (via un abord vasculaire artériel fémoral) afin de retirer le thrombus de façon mécanique.

Le seul traitement médicamenteux autorisé est la thrombolyse IV par injection de rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator, activateur tissulaire du plasminogène – altéplase/Actilyse®). Pouvant être réalisée en dehors des centres ultra-spécialisés, la thrombolyse IV est plus facilement accessible et répandue. Cependant, seule une minorité de patients victimes d'AVC (environ 5 à 10%) bénéficient de ce traitement (16). Le but de la thrombolyse est de dissoudre le thrombus intravasculaire afin de restaurer le flux sanguin au sein de l'artère. La thrombolyse par rt-PA est administrée obligatoirement après la réalisation d'un examen d'imagerie (TDM ou IRM) afin d'exclure une hémorragie intra crânienne et au plus tard dans les 4h30 après le début des symptômes (17). L'extension de la fenêtre thérapeutique jusqu'à 6h n'a pas montré de bénéfice dans les études ECASS 1 et 2 (18). Les patients dont l'horaire de début de l'ischémie n'est pas connu, typiquement un AVC ischémique découvert au réveil, ne peuvent théoriquement pas être traités par rt-PA (19,20). L'efficacité de la thrombolyse est fonction du temps écoulé depuis le début des symptômes et de la localisation de l'occlusion : l'effet du traitement est deux fois plus important s'il est

administré dans l'heure et demie suivant le début des symptômes (17) et le taux de recanalisation est d'autant plus important que la localisation est distale (21,22). L'ensemble de la zone de pénombre ne peut pas toujours être sauvée et une partie va évoluer vers la nécrose. L'IRM permet également de suivre l'évolution des lésions ischémiques et de rechercher d'éventuelles complications, la principale et la plus redoutée étant une transformation hémorragique.

Ce travail est basé sur une cohorte européenne et multicentrique de patients présentant un AVC ischémique (I-KNOW). La première partie de ce travail concerne le diagnostic à la phase aiguë et l'identification des patients à moins de 4h30 du début des symptômes par le mismatch « Diffusion b1000 – Diffusion b0 », par comparaison au mismatch de référence « Diffusion – FLAIR ». La deuxième partie traite de l'évolution des lésions ischémiques, qui diffère entre la substance grise et la substance blanche. Dans les deux cas, un rappel physiopathologique et technique situant brièvement la problématique précède l'article original accepté et publié dans une revue internationale avec comité de lecture.

## II. COHORTE I KNOW

### A. PATIENTS

Les patients étudiés sont issus de la cohorte européenne multicentrique I-KNOW, dont le recrutement était prospectif (<http://www.i-know-stroke.eu>). Le protocole prévoyait une IRM pour chaque patient (figure 1) :

- à l'admission (H0),
- entre 2 et 3 heures après l'admission (H2-H3)
- à 48-72 heures (J2)
- et à distance (J30).

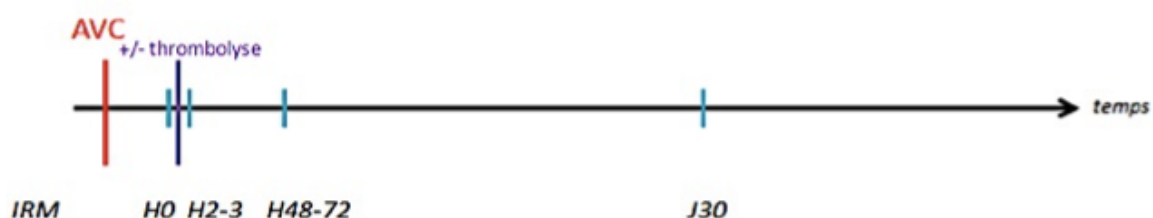


Figure 1 : Chronologie des différentes IRM acquises dans l'étude I-KNOW.

### B. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DE LA COHORTE I-KNOW

Les critères d'inclusion étaient :

- Un score de sévérité clinique NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) supérieur à 4,
- L'administration d'un traitement thrombolytique dans les 6 heures après le début des symptômes,
- Ou l'admission dans l'unité d'urgences neuro-vasculaires (UNV) dans les 12 heures après le début de la symptomatologie.

Les critères d'exclusion étaient :

- un horaire de début inconnu,
- un AVC hémorragique,
- un AVC ischémique du système postérieur (vertébro-basilaire).

Le protocole a été approuvé par les comités d'éthique et un consentement fut obtenu auprès de chaque patient ou, en cas d'impossibilité, auprès de la personne de confiance.

## **C. DONNEES IRM**

### **1. Acquisition**

Les images ont été acquises sur des IRM cliniques, principalement à 1,5 Tesla, de 5 centres (Lyon, Aarhus, Hambourg, Cambridge, Gérone).

Les séquences réalisées étaient théoriquement:

- A H0 et H2 (durée totale de 37minutes) :
  - Diffusion 3 directions (DWI 3dir)
  - Perfusion (PWI)
  - T2 Echo de gradient (T2\*)
  - FLAIR
  - ARM TOF
  - T1 Echo de Spin (ES) avant et après injection de gadolinium
- A H48 et J30 (durée totale de 30 minutes) :
  - DWI 3 directions
  - T2\*
  - FLAIR
  - ARM TOF
  - T2 ES

Les caractéristiques des séquences sont précisées dans les tableaux 1 et 2.

### **2. Traitement et analyse des données IRM**

Les images originales étaient enregistrées sur un serveur en format DICOM. Elles ont ensuite été converties au format NIFTI.

L'analyse des données d'imagerie s'est faite en plusieurs étapes détaillées dans chaque partie correspondante.

Séquence	Angle de bascule	TE (ms)	TR (ms)	TI (ms)	Epaisseur de coupe (mm)	Espacement inter-coupes (mm)
FLAIR	150°	109	8690	2500	5	1
DWI 3dir	90°	91	6500		3	0
T2* EG	20°	26	784		5	1
AngioMR	25°	5	34		0.8	18,4
T1 SE	70°	11	498		5	1
PWI	90°	30	1540		5	1
T2 FSE	150°	14	3500		5	1

**Tableau 1 : Paramètres caractéristiques des séquences IRM du protocole I-KNOW.**

Séquence	Matrice (col x ligne)	FOV (mm)	Largeur pixel (mm)	Nombre de coupes
FLAIR	224 x 256	210 x 240	0.9375 x 0.9375	24
DWI 3dir	128 x 128	240 x 240	1.875 x 1.875	40
T2* EG	192 x 256	172 x 230	0.898438 x 0.898438	24
AngioMR	352 x 448	160 x 204	0.455357 x 0.455357	82
T1 SE	384 x 512	172 x 230	0.449219 x 0.449219	24
PWI	128 x 128	240 x 240	1,875 x 1,875	20
T2 FSE	448 x 512	201 x 230	0.449219 x 0.449219	24

**Tableau 2 : Paramètres caractéristiques des images IRM du protocole I-KNOW.**

**III. PREMIERE PARTIE : COMPARAISON ENTRE LE  
MISMATCH « DIFFUSION B1000 - B0 » ET LE  
MISMATCH « DIFFUSION - FLAIR » POUR IDENTIFIER  
LES AVC ISCHEMIQUES AIGUS DATANT DE MOINS DE  
4H30**



## A. PREAMBULE

### 1. Problématique des AVC d'horaire inconnu

Le seul traitement médicamenteux autorisé, la thrombolyse IV par rt-PA, doit être administré dans les 4h30 après le début des symptômes. En cas d'horaire de début inconnu, typiquement lorsque le déficit est constaté au réveil (« AVC du réveil » ou « wake-up stroke »), le patient ne peut théoriquement pas être traité, car la thrombolyse IV n'a pas l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans cette indication (19,23,24). L'horaire de début inconnu et les AVC du réveil représentent ainsi la principale cause d'exclusion du traitement par rt-PA. Cette situation concerne environ 20 à 25% des patients (25,26). Partant de ce constat, l'identification de marqueurs de « datation » en imagerie, et en particulier en IRM, est nécessaire.

### 2. Séquences d'intérêt

#### a) La séquence de Diffusion (DWI)

##### *(1) Principes de la séquence*

La diffusion désigne les mouvements microscopiques et aléatoires des molécules d'eau libre, dits « browniens », dans un tissu biologique. La séquence de diffusion permet d'évaluer cette diffusion moléculaire.

Il s'agit généralement d'une séquence d'imagerie type EPI-SE (Echo-Planar Imaging- Spin Echo) pondérée T2. Deux gradients de diffusion sont appliqués de part et d'autre de l'impulsion de radiofréquence (RF) de 180°. Si les protons sont peu mobiles, les déphasages provoqués par le premier gradient sont compensés par l'application du deuxième gradient. Au final, il n'y a pas de déphasage et le signal issu de ces protons immobiles reste élevé. Un hypersignal en séquence de diffusion correspond donc à une diffusion réduite (27).

L'action d'un gradient de diffusion est caractérisée par le facteur de gradient «b». Plus la valeur de b augmente, plus la séquence est « pondérée » en diffusion. En pratique clinique en IRM cérébrale, on utilise généralement deux (voire trois) valeurs de

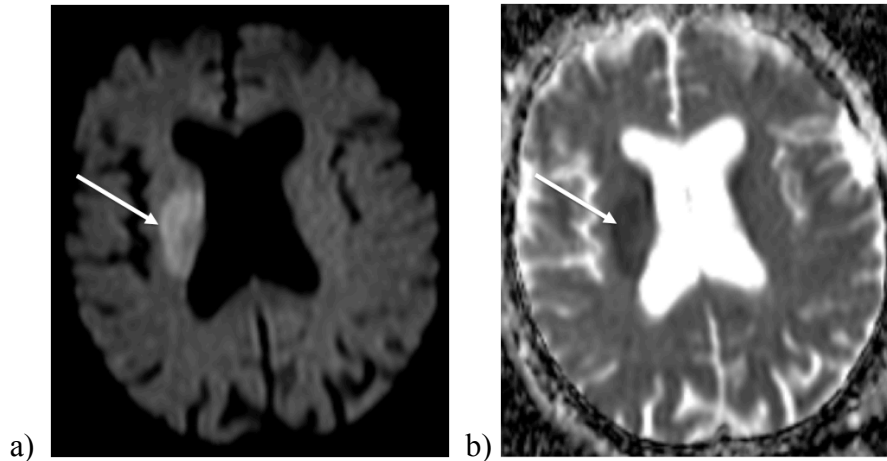
b; la valeur de b la plus élevée habituellement utilisée étant de l'ordre de 1000 (800-1500) s/mm<sup>2</sup>, avec un rapport signal/bruit raisonnable sur les appareils d'IRM cliniques à 1,5T (28). Les images obtenues à b=0 s/mm<sup>2</sup> ne sont donc pas pondérées en diffusion.

Le signal S recueilli après application de gradients de diffusion peut être exprimé par la relation :  $S = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC}$ , avec S<sub>0</sub> le signal de base sans application des gradients de diffusion, b le facteur décrit ci-dessus et ADC (Apparent Diffusion Coefficient) qui caractérise la diffusion moléculaire des tissus. La représentation de log(S/S<sub>0</sub>) est une droite décroissante ( $\log(S/S_0) = -b \cdot ADC$ ). Le calcul de la pente de cette droite donne la valeur de l'ADC. Si la diffusion moléculaire est restreinte, l'atténuation du signal et la pente de la courbe seront faibles, et donc l'ADC bas (27). Les images pondérées en diffusion s'interprètent en parallèle avec la cartographie d'ADC (figure 2).

## (2) *Apport diagnostique de la diffusion dans l'AVC ischémique*

Une séquence de diffusion est indispensable devant toute suspicion d'AVC. L'imagerie de diffusion est la méthode la plus fiable pour diagnostiquer précocement un AVC ischémique (dès les premières minutes), avec une sensibilité pouvant aller jusqu'à 95% et une spécificité proche de 100% dans les six premières heures (29), et ne nécessitant qu'un temps d'acquisition court.

A la phase aigüe d'un AVC ischémique, la lésion apparaît en hypersignal en diffusion b1000 s/mm<sup>2</sup>, avec un ADC diminué (30) (figure 2), visible dès les premières minutes après l'instauration de l'ischémie (5). En effet, en cas d'ischémie, la baisse des apports énergétiques a pour conséquence un dysfonctionnement des pompes membranaires Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase et une redistribution d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire : c'est l'œdème cytotoxique. Il se constitue très rapidement après l'instauration de l'ischémie. L'augmentation de volume des cellules entraîne une réduction de la diffusion des molécules d'eau du secteur interstitiel. Classiquement, les lésions détectées en diffusion sont considérées comme la zone de nécrose non récupérable (appelée « core » en Anglais) (6,7) (cf. IV.A.1.b).



**Figure 2 : AVC ischémique du territoire sylvien profond droit.**

La lésion ischémique aiguë apparaît en hypersignal b1000 (a, flèche) avec diminution de l'ADC (b, flèche).

Patient de la cohorte I-KNOW (136).

## b) La séquence FLAIR

### (1) *Principes de la séquence*

La séquence FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) est fréquemment utilisée en routine clinique. C'est une imagerie de type ES et pondérée T2, qui est basée sur la technique d'inversion-récupération. Le signal de l'eau libre est supprimé en sélectionnant un temps d'inversion (TI) adapté, de sorte que le signal des liquides soit nul (31). L'eau présente un TI long (de l'ordre de 2500 ms à 1,5T). La durée d'acquisition de la séquence FLAIR est plus longue car l'inversion-récupération exige des temps de répétition (TR) relativement longs afin que l'aimantation ait le temps de repousser : le contraste obtenu est donc de type « pondéré T2 ».

### (2) *Intérêt de la séquence FLAIR dans les AVC ischémiques*

Dans le cadre de l'AVC ischémique, l'apport de la séquence FLAIR est utilisé différemment à la phase aiguë et à la phase chronique (figure 3) :

#### **\* A la phase aiguë :**

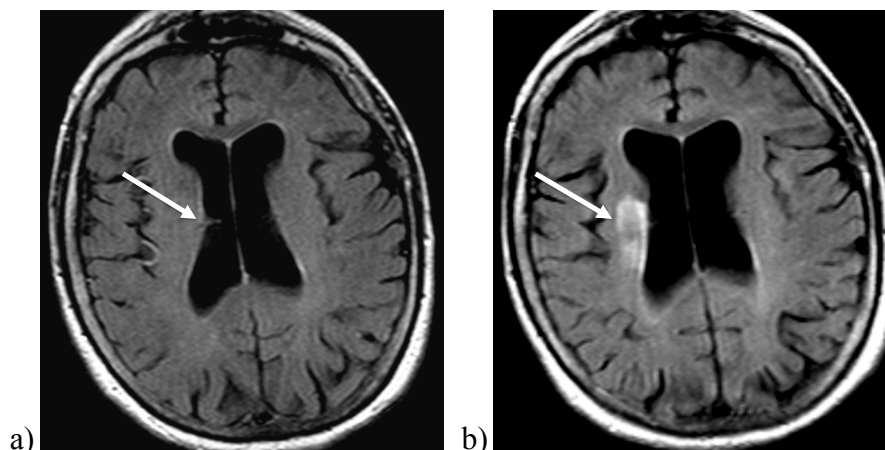
Dans les heures suivant l'instauration de l'ischémie, la teneur cérébrale en eau augmente progressivement en fonction du temps (32,33). La lésion ischémique devient visible sous forme d'un hypersignal sur les séquences pondérées T2, comme les

séquences FLAIR, mais également diffusion b0, reflétant cet œdème cérébral (34). Du fait de l'annulation du signal du liquide céphalo-rachidien (LCR), la séquence FLAIR est plus sensible qu'une séquence T2 classique en particulier pour les lésions de topographie corticale (35).

L'intensité du signal augmente progressivement et la lésion ischémique ne devient visible qu'au delà d'un certain seuil de teneur cérébrale en eau. Les valeurs quantitatives de T2 ont été suggérées comme un potentiel marqueur tissulaire temporel permettant de déterminer le délai depuis le début des symptômes (36). En pratique clinique et de façon pragmatique, c'est la présence ou non d'un « mismatch diffusion-FLAIR » (lésion ischémique visible sur la séquence de diffusion à  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ , mais pas encore sur la séquence FLAIR) qui est utilisée pour « dater » les AVC dont l'horaire de début est inconnu (37,38) (cf. III.A.3).

#### \* A la phase chronique :

L'estimation du volume final de la lésion ischémique est généralement faite sur une IRM réalisée à un mois de l'épisode aigu (39,40). A ce stade, l'hypersignal FLAIR reflète plutôt des remaniements séquellaire et une gliose cicatricielle (41). Une partie du parenchyme cérébral peut même parfois être remplacé par une cavité liquidienne, qui elle apparaît en hyposignal FLAIR.



**Figure 3 : La séquence FLAIR dans l'AVC.**

a) A la phase aiguë ultra précoce (dans ce cas, 1h20 après le début des symptômes), la lésion ischémique n'est pas visible sur la séquence FLAIR (flèche).

b) A la phase chronique (ici à un mois), la lésion séquellaire est visible en hypersignal (flèche) dans le territoire profond de l'artère cérébrale moyenne droite.

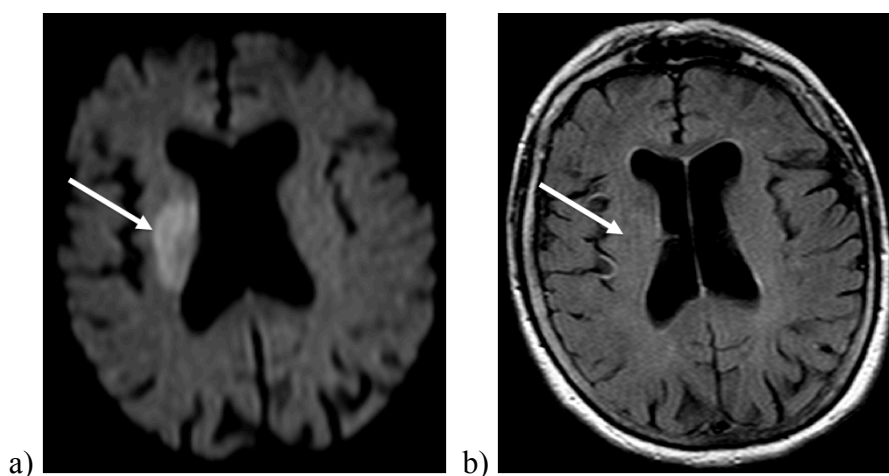
Patient de la cohorte I-KNOW (136).

### 3. Le mismatch « diffusion-FLAIR »

#### a) Définition et performances diagnostiques

Le signal d'une lésion ischémique évolue en fonction du temps : la chronologie d'un AVC ischémique peut donc être caractérisée en IRM (19). Une lésion ischémique aiguë est très rapidement visible sur la séquence de diffusion (à  $b1000 \text{ s/mm}^2$ ), dès la première heure (42) voire même dès les premières *minutes* après l'instauration de l'ischémie (5). L'hypersignal en diffusion  $b1000$  avec restriction de l'ADC reflète l'oedème cytotoxique. Parallèlement, une même lésion ne sera visible sur la séquence FLAIR que dans les *heures* (souvent 2-4 h) qui suivent l'instauration de l'ischémie (34). La lésion apparaît progressivement visible en hypersignal FLAIR, reflétant l'augmentation de la teneur cérébrale en eau et l'oedème vasogénique (43).

A la phase aiguë de l'AVC ischémique, on dit qu'il existe un mismatch « diffusion-FLAIR » lorsqu'une lésion est visible en diffusion  $b1000\text{s/mm}^2$ , sans être identifiable en FLAIR (44) (figure 4). Plusieurs études ont montré que ce mismatch diffusion-FLAIR peut être utilisé comme « marqueur tissulaire » de datation pour estimer l'horaire de début d'un AVC ischémique (38,44). Lorsqu'il existe un mismatch diffusion-FLAIR, il y a une forte probabilité pour que le début de l'AVC ischémique date de moins de 4h30 (37,45–48). De façon globale, le mismatch diffusion-FLAIR identifie les patients à moins de 4h30 du début des symptômes avec une VPP et une spécificité élevées, estimées respectivement autour de 82-88% et 78-85% (37,45,47).



**Figure 4 : Exemple de mismatch diffusion-FLAIR.**

Au stade aigu précoce (ici à 1h20 du début des symptômes), la lésion ischémique (flèche) visible en diffusion  $b1000\text{s/mm}^2$  (a) n'est pas identifiable en FLAIR (b). Patient de la cohorte I-KNOW (136).

## b) Implications thérapeutiques

Selon les recommandations officielles éditées par les sociétés savantes, les patients qui présentent un AVC du réveil, bien qu'ils constituent une proportion non négligeable, ne sont pas éligibles au traitement thrombolytique (23,24).

Depuis quelques années, quelques études non randomisées (monocentrique (49) et multicentriques (50,51)) ont montré qu'il était possible de thrombolysier par rt-PA un patient pour lequel on ne connaît pas l'heure de début des symptômes, en se basant sur l'absence de lésion visible en FLAIR, sans augmentation du taux de complication hémorragique intracrânienne symptomatique. Cette attitude prometteuse est toujours en attente de validation par la publication des résultats des deux principales études multicentriques évaluant la faisabilité et la sécurité du rt-PA pour des AVC d'heure inconnu, en se basant sur l'existence d'un mismatch diffusion-FLAIR : MR-WITNESS aux Etats-Unis (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282242>) et WAKE UP dans 5 pays de l'Union Européenne et au Royaume-Uni (20) ([www.wakeup-stroke.eu](http://www.wakeup-stroke.eu)). Des résultats intermédiaires encourageants de MR WITNESS ont été récemment présentés (52), confirmant l'absence de sur-risque hémorragique et un taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique (1,25% [0,03%-6,80%]) de l'ordre de celui de référence dans ECASS 3 (5,3% [3,30-7,80%]) (17). En pratique, et bien que non validée de façon officielle, cette attitude est déjà habituelle dans des services de neurologie vasculaire de centres spécialisés, et se reflète par la difficulté à recruter un nombre suffisant de patients pour ces deux études (MR WITNESS: 80 patients en 4 ans sur 10 centres, WAKE UP: 407 patients randomisés en 4 ans sur 60 centres).

D'autres études reposant sur des techniques d'imagerie différentes sont en cours, évaluant la possibilité de traiter les patients se présentant avec un AVC du réveil ou hors délai :

- I-WITNESS, dans le prolongement de MR WITNESS, évalue la thrombolyse IV en cas de séquence FLAIR négative mais inclut également la possibilité de se baser sur un scanner sans injection compatible avec une lésion ischémique aigue précoce discrètement hypodense (ASPECTS<7).
- Deux études multicentriques évaluent la thrombolyse IV en se basant sur le scanner de perfusion (EXTEND (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580839>) et/ou l'IRM (ECASS-4 (53)).

- DAWN (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142283>) évalue la thrombectomie mécanique en se basant sur la taille de l'infarctus soit IRM avec la séquence DWI soit par le scanner de perfusion.

### c) Limites du mismatch diffusion-FLAIR

L'utilisation du mismatch diffusion FLAIR peut être limitée par:

\* les difficultés de standardisation de l'évaluation visuelle (54) :

Ceci se traduit par une concordance inter-observateur moyenne et variable entre les études, avec des valeurs extrêmes de  $\kappa$  allant de 0,46 à 0,97 (38,55) pour des valeurs plus habituelles autour de 0,57-0,71 (37,47). La principale technique suggérée pour contourner cette limitation est l'utilisation d'un ratio d'intensité de signal (valeur au sein de la lésion rapportée au côté controlatéral sain), dont le seuil (entre 1,15 et 1,20) et l'intérêt restent discutés (45,55,56).

\* la nécessité de réaliser une séquence supplémentaire :

La durée d'acquisition d'une séquence FLAIR « conventionnelle » est de l'ordre de 3 minutes. Dans le cadre de l'AVC ischémique, deux minutes de temps additionnel représentent environ 4 million de neurones perdus (4). De plus, l'acquisition étant plus longue, la séquence FLAIR est d'avantage sujette aux artefacts de mouvement des patients, souvent agités à la phase aiguë, et les images obtenues ne sont donc pas toujours interprétables. Une approche alternative est de réduire le temps d'acquisition de la séquence FLAIR en utilisant une séquence de type EPI-FLAIR dans le cadre de protocoles ultra-rapides en IRM (57,58).

\* une possible influence du champ magnétique :

La sensibilité du mismatch diffusion-FLAIR semble plus faible à 3T, variant entre 0,46% et 0,55% (46,48), alors qu'en comparaison les valeurs de sensibilité sont plutôt de l'ordre de 0,62% à 0,80% sur des IRM 1,5T, qui sont celles le plus souvent utilisées en routine clinique lors de la prise en charge initiale d'un AVC aigu (37,47).

\* des difficultés de comparaison entre les séquences de diffusion et FLAIR :

En l'absence d'une même géométrie (nombre et épaisseur de coupes, résolution spatiale et taille du voxel), la co-localisation des anomalies de signal peut s'avérer plus difficile.

#### 4. Rationnel et objectif de l'étude

La séquence de diffusion étant toujours réalisée lors de la prise en charge d'un AVC ischémique à la phase aigue, incluant systématiquement des images non pondérées en diffusion à  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>, et étant immédiatement disponible sans temps d'acquisition supplémentaire, il semblait intéressant de comparer la visibilité des lésions ischémiques sur les images de diffusion b0 et FLAIR. A notre connaissance, aucune autre étude n'a été publiée sur ce sujet à ce jour. Nous avons donc défini un nouveau mismatch « diffusion b1000 - diffusion b0 » dont nous avons comparé les performances diagnostiques à celles du mismatch de référence « diffusion b1000 - FLAIR » pour l'identification des patients à moins de 4h30 du début des symptômes.



## **B. ARTICLE ORIGINAL**

# Does b1000–b0 Mismatch Challenge Diffusion-Weighted Imaging–Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Stroke?

Ana Filipa Geraldo, MD; Lise-Prune Berner, MD; Julie Haesebaert, MD; Aurélie Chabrol, MD; Tae-Hee Cho, MD, PhD; Laurent Derex, MD, PhD; Marc Hermier, MD, PhD; Guy Louis-Tisserand, MD; Leila Chamard, MD; Irene Klaerke Mikkelsen, PhD; Lars Ribe, MSc; Leif Østergaard, MD, PhD; Niels Hjort, MD, PhD; Salvador Pedraza, MD; Götz Thomalla, MD, PhD; Jean-Claude Baron, ScD; Norbert Nighoghossian, MD, PhD; Yves Berthèzene, MD, PhD

**Background and Purpose**—Our aim was to explore whether the mismatch in lesion visibility between b1000 and b0 images is an alternative to mismatch between diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery imaging as a surrogate marker of stroke age.

**Methods**—We analyzed patients from the European multicenter I-KNOW database. Independent readers assessed the visibility of ischemic lesions of the anterior circulation on b0 and fluid-attenuated inversion recovery imaging images. The signal-intensity ratio for b0 and fluid-attenuated inversion recovery imaging images was also measured from the segmented stroke lesion volume on b1000 images.

**Results**—This study included 112 patients (68 men; mean age, 67.4 years) with stroke onset within (n=85) or longer than (n=27) 4.5 hours. b1000–b0 mismatch identified patients within 4.5 hours of stroke onset with moderate sensitivity (72.9%; 95% confidence interval [CI], 63.5–82.4) and specificity (70.4%; 95% CI, 53.2–87.6), high positive predictive value (88.6%; 95% CI, 81.1–96.0), and low negative predictive value (45.2%; 95% CI, 30.2–60.3). Global comparison of b1000–b0 mismatch with diffusion-weighted imaging–fluid-attenuated inversion recovery imaging mismatch (considered the imaging gold standard) indicated high sensitivity (85.9%; 95% CI, 78.2–93.6), specificity (91.2%; 95% CI, 76.3–98.1), and positive predictive value (96.7%; 95% CI, 88.0–99.1) and moderate negative predictive value (73.8%; 95% CI, 60.5–87.1) of this new approach. b0 signal-intensity ratio ( $r=0.251$ ; 95% CI, 0.069–0.417;  $P=0.008$ ) was significantly although weakly correlated with delay between stroke onset and magnetic resonance imaging.

**Conclusions**—b1000–b0 mismatch may identify patients with ischemic stroke of the within 4.5 hours of onset with high positive predictive value, perhaps constituting an alternative imaging tissue clock. (*Stroke*. 2016;47:877-881. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011501.)

**Key Words:** biomarkers ■ diffusion magnetic resonance imaging ■ magnetic resonance imaging ■ sensitivity and specificity ■ stroke

Intravenous tissue-type plasminogen activator administration is currently approved only for patients who present within 4.5 hours of ischemic stroke onset.<sup>1</sup> Tissue-clock biomarkers are, thus, needed for stroke with unknown onset time in which penumbra salvage may improve clinical outcome.<sup>2</sup> Diffusion-weighted imaging (DWI)/fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) mismatch has been proposed for magnetic resonance

imaging (MRI) estimation of lesion age in acute stroke<sup>3</sup> but still presents some drawbacks.<sup>4–8</sup> To circumvent the subjectivity of the visual rating of images using this method, different approaches have been proposed with conflicting results,<sup>4,6,8–12</sup> and further studies are needed to verify their utility.

Our purpose was to explore whether the mismatch in lesion visibility between b1000 and b0 images (b1000–b0

Received September 22, 2015; final revision received November 25, 2015; accepted December 4, 2015.

From the Departments of Neuroradiology (A.F.G., L.-P.B., A.C., M.H., G.L.-T., L.C., Y.B.) and Stroke Medicine (T.-H.C., L.D., N.N.), Université Lyon 1, CREATIS, CNRS UMR 5220-INSERM U1044, INSA-Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (J.H.); Department of Clinical Medicine, Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus University, Aarhus, Denmark (L.K.M., L.R., L.Ø., N.H.); Department of Radiology, Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Girona, Spain (S.P.); Kopf-und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany (G.T.); Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom (J.-C.B.); and INSERM U894, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France (J.-C.B.).

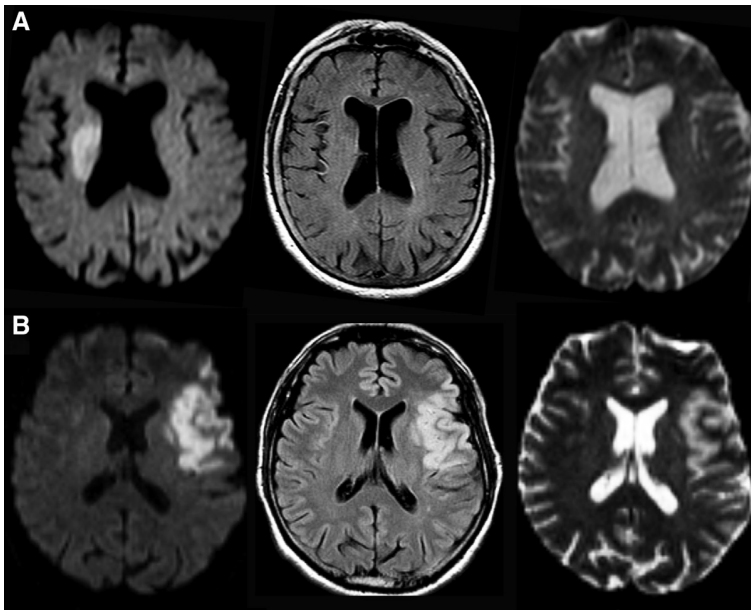
Guest Editor for this article was Ralph L. Sacco, MD.

Correspondence to Yves Berthèzene, MD, PhD, Service de Radiologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 59, Blvd Pinel, Lyon, 69677 Bron, France. E-mail yves.berthezene@chu-lyon.fr

© 2016 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011501



**Figure 1.** Examples of positive (A) and negative (B) b0–b1000 and diffusion-weighted imaging–fluid-attenuated inversion recovery imaging mismatches.

were 72.9% (95% CI, 63.5–82.4), 70.4% (95% CI, 53.2–87.6), 88.6% (95% CI, 81.1–96.0), and 45.2% (95% CI, 30.2–60.3) for the b1000–b0 mismatch and 80.0% (95% CI, 71.5–88.5), 63.0% (95% CI, 44.8–81.2), 87.2% (95% CI, 79.8–94.6), and 50.0% (95% CI, 33.2–66.8) for the DWI–FLAIR mismatch, respectively. The accuracy results were similar for both mismatches after exclusion of 3-T examinations ( $n=11$ ), with maintenance of high PPV (86.9% [95% CI, 78.4–95.4] for the b1000–b0 mismatch and 85.3% [95% CI, 76.9–93.7] for the DWI–FLAIR mismatch).

When compared with DWI–FLAIR mismatch (currently considered the imaging gold standard for age estimation in stroke of unknown onset), b1000–b0 mismatch showed globally a good performance, with a sensitivity of 85.9% (95% CI, 78.2–93.6), a specificity of 91.2% (95% CI, 76.3–98.1), a PPV of 96.7% (95% CI, 88.0–99.1), and a negative predictive value of 73.8% (95% CI, 60.5–87.1). Figure 1 presents examples of concordance between the 2 methods.

### Quantitative Analysis

Median SIR within the ischemic lesions (when compared with the normal contralateral hemisphere) increased by 7% in b0 images (SIR, 1.07; interquartile range, 1.02–1.14) and by 11% in FLAIR images (SIR, 1.13; interquartile range, 1.06–1.18), and it was significantly higher ( $P<0.001$ ) in both b0 and FLAIR-positive groups.

We detected significant although weak correlations with onset-to-MRI delay for both b0 SIR ( $r=0.251$ ; 95% CI, 0.069–.417;  $P=0.008$ ) and FLAIR SIR ( $r=0.358$ ; 95% CI, 0.185–0.510;  $P=0.001$ ; Figure 2).

### Discussion

After arterial occlusion, cytotoxic edema can be detected within minutes via DWI, whereas vasogenic edema increases slowly, inducing progressively higher T2 relaxation time measures that significantly correlate with time from symptom onset.<sup>8,15</sup> As b0 images also present a long echo time, we have

hypothesized that an ischemic lesion would appear brighter on b1000 sooner than on b0 images and that this difference would disappear over time.

This study confirmed that patients with acute ischemic stroke with lesions detected on b1000 but not on b0 were likely to be within the current therapeutic time window for acute stroke, with a high PPV. The main drawback of this method is its moderate sensitivity and specificity, as well as low negative predictive value; however, these values were similar to values previously reported with DWI–FLAIR mismatch<sup>3,5–7</sup> and that we have also obtained.

Quantitative analysis of b0 SIR confirmed changes detected through visual inspection, indicating a relative increase in the signal in the affected hemisphere when compared with the contralateral. This signal was also on average higher in b0-positive patients than in other patients. Median b0 SIR significantly but weakly correlated with onset-to-MRI delay, as seen with median FLAIR SIR in our study and in previous reports.<sup>6,8,10</sup>

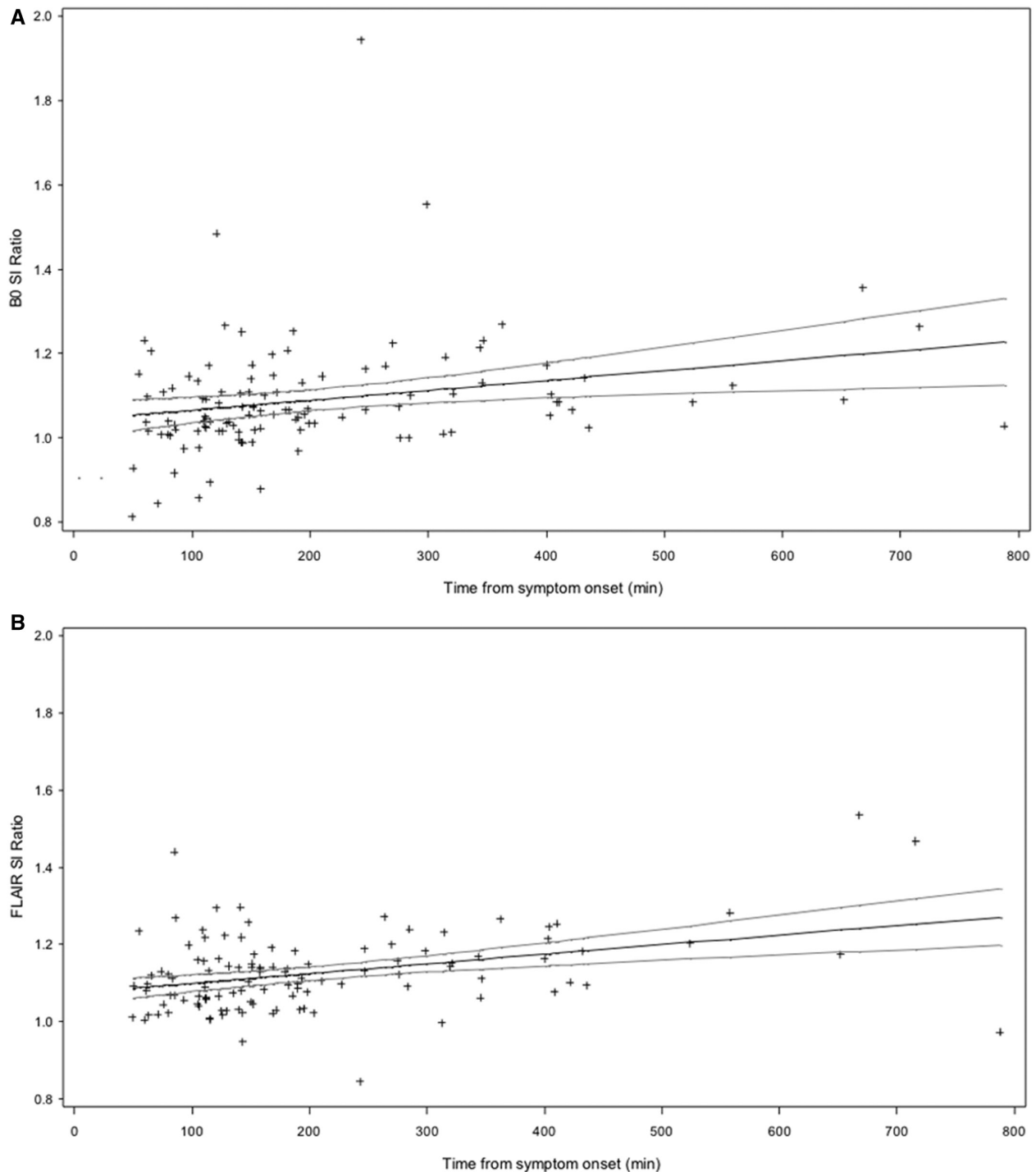
b1000–b0 method is itself easy to perform, does not require sophisticated or time-consuming postprocessing, and exhibits a good inter-rater agreement.

Furthermore, time constraints constitute a central factor on stroke MR–based protocols, and as most centers use at least b0 and b1000 values for obtaining standard DWI images, b0 sequences are available without additional acquisition delay.

Importantly, as b0 is part of DWI sequence, it is more directly comparable with b1000 images in terms of colocalization of signal intensities, artifacts, voxel size, and slice position than FLAIR images.

Finally, because DWI sequences have fast acquisition times and patients with stroke are frequently agitated, b0 images are less prone to movement artifacts than FLAIR images.

As a drawback, b0 presents poorer resolution and contrast than FLAIR images but their overall quality still allows evaluation of major stroke mimics, namely tumors. Furthermore,



**Figure 2.** Scatterplots of b0 signal-intensity (SI) ratio (**A**) and fluid-attenuated inversion recovery imaging SI ratio (**B**) plotted against onset-to-magnetic resonance imaging delay (regression line and 95% mean confidence intervals are shown).

although the absence of cerebrospinal fluid suppression in b0 images raises some difficulties in the evaluation of subtle signal-intensity changes in the cortical region, these FLAIR hyperintensities have not been taken into account in many studies applying the DWI-FLAIR mismatch, particularly in this anatomic location.<sup>4,13</sup> Thus, this can in fact be a positive aspect of our method, intrinsically excluding early subtle signal anomalies that may cause a false-negative DWI-FLAIR mismatch.

Our study has some limitations, mainly because of the imbalance of patients assessed within 4.5 to 12 hours versus <4.5 hours. In addition, our examinations were performed with both 1.5-T and 3-T MRI scanners, and field strength can affect lesion visibility on both DWI and FLAIR images.<sup>7</sup> Nevertheless, the vast majority of patients underwent MRI at 1.5 T, and after exclusion of 3.0-T examinations, measures of accuracy remained similar. Consequently, this method seems reliable at least for 1.5-T scans.

Finally, as our study only included infarcts of the anterior circulation, generalization of results for posterior circulation or lacunar infarcts cannot be performed.

Our results show that b0 signal abnormalities in patients with stroke lesions on the anterior circulation correlate both qualitatively and quantitatively with onset-to-MRI delay. The use of this neuroimaging pattern may constitute a possible alternative to DWI–FLAIR as a potential stroke tissue clock, specially to provide reassessment of radiologists whenever there is a dubious judgment of subtle hyperintensities on FLAIR or FLAIR sequences are degraded by artifacts.

### Sources of Funding

This study was supported by European Commission's Sixth Framework Program/FP6.

### Disclosures

None.

### References

- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Wouters A, Lemmens R, Dupont P, Thijs V. Wake-up stroke and stroke of unknown onset: a critical review. *Front Neurol*. 2014;5:153. doi: 10.3389/fneur.2014.00153.
- Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65:724–732. doi: 10.1002/ana.21651.
- 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*. 2010;257:782–792. doi: 10.1148/radiol.10100461.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10:978–986. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70192-2.
- Song SS, Latour LL, Ritter CH, Wu O, Tighiouart M, Hernandez DA, et al. A pragmatic approach using magnetic resonance imaging to treat ischemic strokes of unknown onset time in a thrombolytic trial. *Stroke*. 2012;43:2331–2335. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630947.
- Emeriau S, Serre I, Toubas O, Pombourcq F, Oppenheim C, Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke*. 2013;44:1647–1651. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001001.
- Cheng B, Brinkmann M, Forkert ND, Treszl A, Ebinger M, Köhrmann M, et al; STIR and VISTA Imaging Investigators. Quantitative measurements of relative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal intensities in acute stroke for the prediction of time from symptom onset. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:76–84. doi: 10.1038/jcbfm.2012.129.
- Kim BJ, Kim YH, Kim YJ, Ahn SH, Lee DH, Kwon SU, et al. Color-coded fluid-attenuated inversion recovery images improve inter-rater reliability of fluid-attenuated inversion recovery signal changes within acute diffusion-weighted image lesions. *Stroke*. 2014;45:2801–2804. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006515.
- Galinovic I, Puig J, Neeb L, Guibernau J, Kemmling A, Siemonsen S, et al. Visual and region of interest-based inter-rater agreement in the assessment of the diffusion-weighted imaging- fluid-attenuated inversion recovery mismatch. *Stroke*. 2014;45:1170–1172. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002661.
- Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke*. 2010;41:250–255. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568410.
- Madai VI, Galinovic I, Grittner U, Zaro-Weber O, Schneider A, Martin SZ, et al. DWI intensity values predict FLAIR lesions in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9:e92295. doi: 10.1371/journal.pone.0092295.
- Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al; WAKE-UP Investigators. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014;9:829–836. doi: 10.1111/ijs.12011.
- Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34:441–445. doi: 10.1161/01.STR.0000049766.26453.E9.
- Siemonsen S, Mouridsen K, Holst B, Ries T, Finsterbusch J, Thomalla G, et al. Quantitative t2 values predict time from symptom onset in acute stroke patients. *Stroke*. 2009;40:1612–1616. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.542548.

**IV. DEUXIEME PARTIE : EVOLUTION DES LESIONS  
ISCHEMIQUES AU SEIN DE LA SUBSTANCE BLANCHE  
ET DE LA SUBSTANCE GRISE**

## A. PREAMBULE

### 1. Rappels physiopathologiques des AVC ischémiques

#### a) Paramètres hémodynamiques de base

L'hémodynamique cérébrale peut être étudiée par plusieurs paramètres (59) :

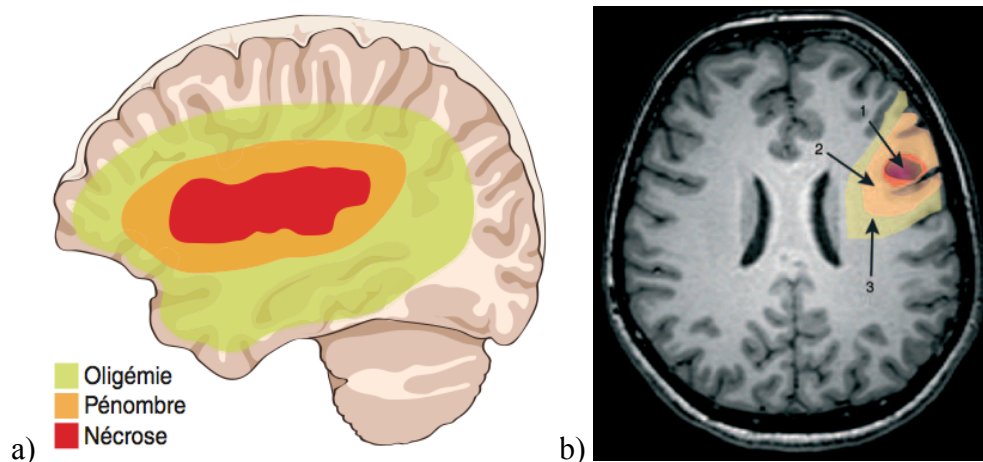
- le volume sanguin cérébral (VSC) (ou cerebral blood volume, CBV) est le volume de sang au sein d'un volume de parenchyme cérébral. Il est en moyenne de 5 ml/100g de tissu, en fonction de la densité capillaire.
- le débit sanguin cérébral (DSC) (ou cerebral blood flow, CBF) correspond au volume de sang traversant un volume de parenchyme cérébral par unité de temps. Il est en moyenne de 50ml/100g de tissu/min.

#### b) Concept de pénombre ischémique

##### (1) *Définitions*

Dans le cas d'un AVC ischémique constitué, l'évolution des lésions est variable. Schématiquement, on décrit classiquement trois compartiments lésionnels au sein d'un territoire en ischémie (59–61) (figure 5):

- la zone centrale d'infarctus (« core » en Anglais), avec un seuil de CBF autour de 8-10ml/100g/min, correspondant à la nécrose cellulaire : l'ischémie est théoriquement irréversible même en cas de reperfusion ;
- une zone dite de « pénombre ischémique » ou « à risque », avec un seuil de CBF <20 - 22 ml/100g/min, au sein de laquelle il existe des dysfonctions neuronales fonctionnelles mais sans atteinte structurelle constituée, avec donc une viabilité cellulaire potentielle : l'ischémie est possiblement réversible si la perfusion cérébrale est restaurée précocement ;
- et une zone d'oligémie, où la perfusion est normale ou discrètement diminuée, qui n'évolue pas vers la nécrose.



**Figure 5 : Représentation schématique des trois zones fonctionnelles en cas d'AVC ischémique (a) avec surimposition sur une séquence T1 axiale (b).**

- 1/en rouge : la zone de nécrose où l'infarctus tissulaire est théoriquement irréversible (œdème cytotoxique avec restriction de diffusion) ;
- 2/en orange : la zone de pénombre ischémique ;
- 3/en vert : la zone d'oligémie. (59,61)

### (2) Importance de la pénombre

La « pénombre » est un processus dynamique et temps-dépendant (62). Cette zone peut évoluer vers la nécrose en l'absence de reperfusion précoce : la zone de nécrose s'étend alors aux dépens de la zone de pénombre jusqu'à atteindre l'ensemble du tissu à risque (figures 6 et 7). La propagation des lésions tissulaires résulte d'une cascade complexe d'anomalies interconnectées (perfusionnelles, métaboliques, moléculaires et électrophysiologiques) (60).

Au contraire, la zone de pénombre peut être récupérée en cas de reperfusion efficace. La pénombre ischémique constitue donc la zone « à sauver », cible des thérapeutiques de reperfusion et de neuroprotection (59).

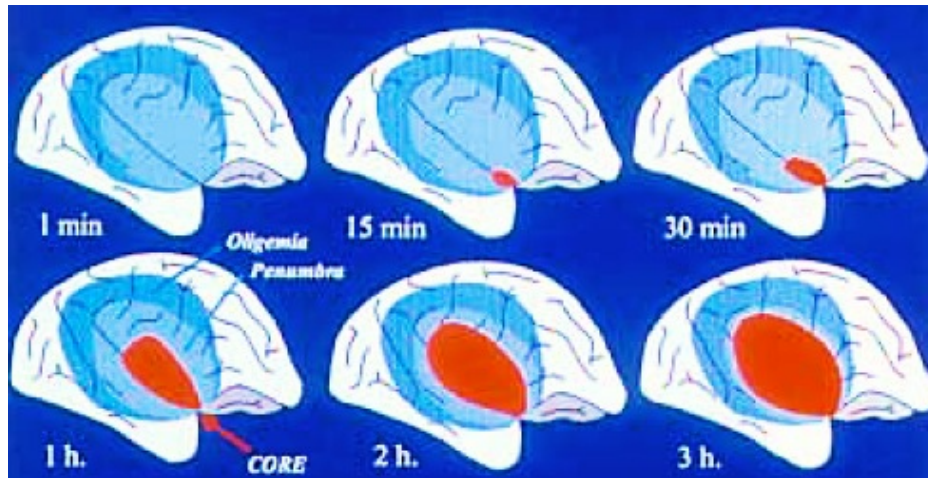
### (3) Evaluation de la pénombre en imagerie

L'examen d'imagerie de référence pour l'évaluation de la pénombre est la tomographie par émission de positons (TEP) (62,63). Mais il s'agit d'une technique irradiante et coûteuse en temps, qui est de ce fait peu utilisée en routine clinique.

Par approximation, en pratique clinique, l'estimation de la pénombre peut se faire en IRM en évaluant la différence entre la zone d'hypoperfusion et la lésion visible en diffusion (« mismatch diffusion - perfusion ») (60) (cf. IV.A.3). L'évaluation de la



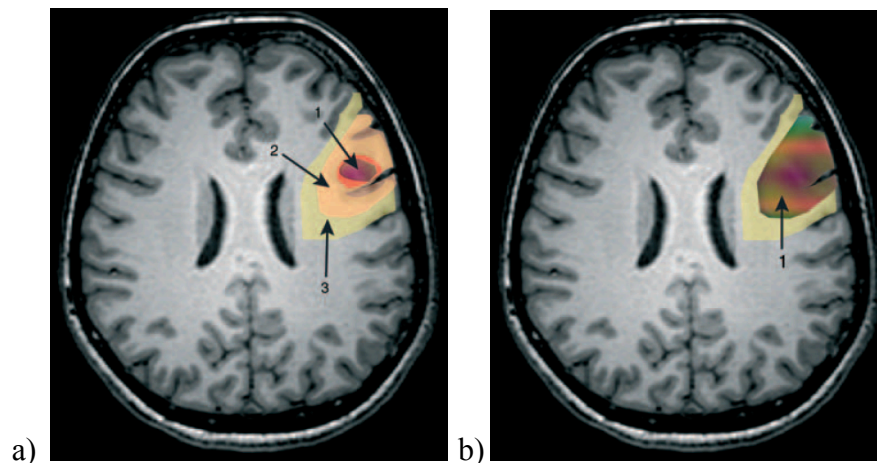
pénombre par le mismatch diffusion-perfusion en IRM fait l'objet de critiques (64) mais reste, en dépit des controverses, la méthode la plus pragmatique.



**Figure 6 : Représentation schématique de l'extension de la zone d'infarctus à la zone de pénombre : évolution dynamique au cours des trois premières heures après occlusion permanente de l'artère cérébrale moyenne.**

Les trois compartiments lésionnels sont représentés :

- la zone infarctée « core » (rouge) ;
- la zone de pénombre (bleu clair) progressivement recrutée dans l'infarctus ;
- et la zone d'oligémie (bleu foncé). (62)



**Figure 7 : Schéma de l'évolution de l'AVC ischémique surimposé sur une coupe axiale T1.**

a) A la phase aiguë : structure « stratifiée » de l'AVC ischémique avec les trois zones :

1/ nécrose centrale, 2/ pénombre ischémique, 3/ oligémie.

b) En l'absence de recanalisation artérielle, l'infarctus s'est constitué (1) en s'étendant à l'ensemble de la zone de pénombre (avec respect de la zone d'oligémie). (61)

c) Différences de vulnérabilité à l'ischémie entre la substance grise et la substance blanche

Très schématiquement, on distingue trois compartiments intra-crâniens:

- la substance grise (SG) comprenant les corps cellulaires des neurones (cortex périphérique) et les noyaux gris centraux,
- la substance blanche (SB) constituée principalement des axones (prolongements des corps cellulaires neuronaux) et des cellules gliales (tissus de soutien),
- le liquide céphalorachidien (LCR) péri-encéphalique et circulant au sein des ventricules.

La SG n'a pas la même vulnérabilité à l'ischémie que la SB (65). Cette différence peut être expliquée par :

- la composition cellulaire différente entre la SG et la SB
- une activité métabolique basale différente (66) : le CBF et le CBV sont plus élevés dans la SG (67), avec un CBF est 3 à 4 fois plus élevé dans la SG (68).
- la mise en jeu de différentes cascades neurochimiques inflammatoires post-ischémiques (69,70).

La sensibilité à l'ischémie varie en fonction de l'âge (71–73). Dans une population adulte, la SB serait plus résistante à l'ischémie que la SG (74). Ceci a été mis en évidence en TEP (69) ainsi qu'en IRM de perfusion (65,75–77).

Les seuils d'infarcissement du CBV et du CBF sont plus bas pour la SB (CBF 12,3 à 20,8ml/100g/min, CBV 1,7 à 1,9 ml/100g) que pour la SG (CBF 20 à 34,6 ml/100g/min, CBV 1,67 à 2,4 ml/100g) (75,76).

## **2. Séquences d'intérêt**

a) La séquence de Diffusion (DWI)

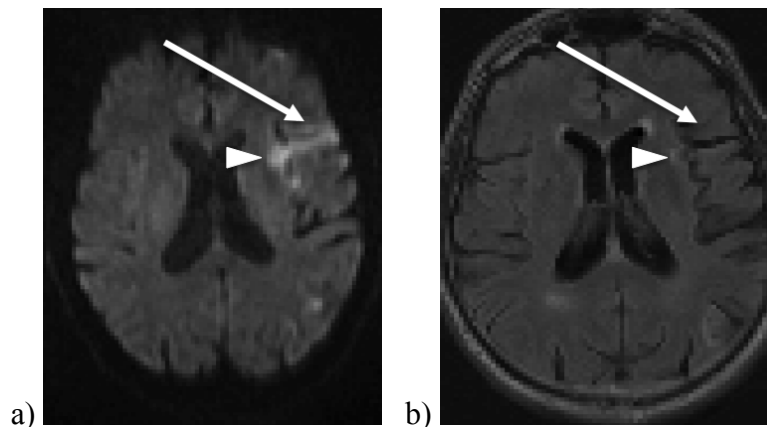
*(1) Principes de la séquence*

Cet aspect a déjà été abordé succinctement dans la première partie (cf III.A.2.a).

## (2) *Problématique des anomalies réversibles en diffusion (ARD)*

Classiquement, les lésions ischémiques détectées en diffusion (hypersignal b1000 avec restriction de l'ADC) sont considérées comme la zone de nécrose non récupérable (« core »). Ceci est corroboré par des études qui ont montré que l'étendue de l'anomalie en diffusion, visible à la phase précoce, était corrélée au volume final de l'AVC (évalué à distance, après plusieurs semaines) (78).

Or d'autres études, moins nombreuses, ont montré qu'une partie du volume lésionnel initialement en hypersignal diffusion était « réversible », c'est-à-dire non retrouvé dans l'infarctus final (79–83) (figure 8). Le taux moyen de ces anomalies réversibles en diffusion (ARD) est estimé à 11-24%, avec une très grande variabilité entre les études (0-83%) (78). Les ARD surviendraient préférentiellement en cas d'infarctus de petite taille, en cas d'hypoperfusion moins marquée (81), et seraient plus fréquentes dans la substance blanche (84).



**Figure 8 : Exemple d'anomalie réversible en diffusion (ARD).**

Une partie de la lésion ischémique (flèche) en hypersignal en diffusion b1000 à l'admission (a) n'est pas visible en hypersignal FLAIR à un mois (b), contrairement au reste de la lésion (tête de flèche).

Patient de la cohorte IKNOW (43).

### b) La séquence de Perfusion (PWI)

L'imagerie de perfusion permet d'estimer la microcirculation des tissus en utilisant des marqueurs qui vont modifier le signal. La séquence de perfusion est actuellement utilisée de façon courante pour l'évaluation des paramètres hémodynamiques de la perfusion cérébrale lors de la prise en charge d'un AVC ischémique.

(1) *Principes de la séquence de perfusion de premier passage  
(Dynamic Susceptibility Contrast, DSC)*

**\*Acquisition**

La méthode la plus répandue pour l'exploration des anomalies de perfusion cérébrale est celle dite du « premier passage » d'un bolus de produit de contraste à base de chélates de gadolinium injecté par voie intraveineuse. Cette technique permet de suivre de façon dynamique la chute de signal liée au passage intravasculaire du gadolinium (85). Le gadolinium ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique saine (traceur exogène, non diffusible). Lorsqu'il reste confiné au secteur vasculaire (et donc fortement concentré), il possède un effet de susceptibilité magnétique : les hétérogénéités de champ magnétique localement créées par la présence du gadolinium dans les vaisseaux majorent le déphasage des spins, d'où une diminution du T2\* et *in fine* une chute du signal (31). L'arrivée du bolus de gadolinium entraîne donc d'abord une chute du signal puis un retour à la valeur basale. Cette chute de signal est supposée proportionnelle à la concentration de produit de contraste intravasculaire (86,87).

Les séquences les plus utilisées sont celles de type EPI-EG, avec une acquisition séquentielle (« dynamique ») sur l'ensemble de l'encéphale (88). Ces séquences ont une résolution temporelle de l'ordre de la seconde, rendant possible l'analyse du premier passage du bolus de produit de contraste. Les séquences en EG ont l'avantage d'être plus sensibles pour détecter les inhomogénéités de champ et de recueillir un signal plus important, mais provenant à la fois des gros vaisseaux et de la microcirculation.

**\* Post-traitement**

L'objectif est d'évaluer les paramètres hémodynamiques au sein de chaque volume d'intérêt (VOI) constitutif de l'image. Pour chaque VOI, on obtient une courbe donnant l'évolution du signal en fonction du temps, qui peut être obtenue soit sans ou après déconvolution. Les résultats finaux sont donnés sous la forme d'une cartographie (en couleurs ou en niveaux de gris) pour chacun des paramètres (figure 9).

- Les méthodes sans déconvolution :

Un modèle de courbe est ajusté à la courbe de signal obtenue, dans le but de débruiter les données. Parmi les différentes fonctions d'ajustement (89), celle par

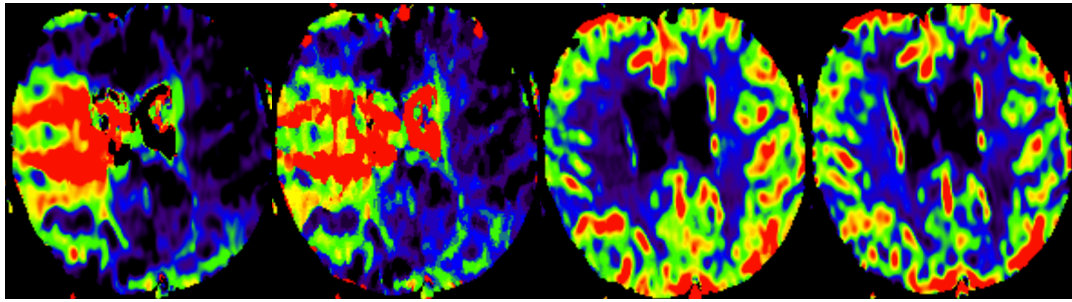
fonction gamma est la plus utilisée. Les paramètres hémodynamiques sont ainsi déterminés sans tenir compte de la courbe de signal artériel. Le paramètre le plus utilisé est le TTP (Time To Peak) (90). La valeur d'un paramètre donné au sein de la zone lésionnelle peut être comparée à une région de référence supposée saine de l'hémisphère controlatéral : on obtient donc des paramètres relatifs (rTTP p.ex.) (89). Les valeurs obtenues peuvent être influencées par les facteurs physiologiques (p.ex. la fraction d'éjection cardiaque), ce qui rend plus difficile une comparaison inter et intra-patients, et serait en défaveur d'une utilisation prospective (91). Néanmoins, cette méthode présente l'avantage d'être rapidement accessible en routine clinique.

- Les méthodes avec déconvolution :

Elles permettent d'obtenir des valeurs théoriquement quantitatives pour les différents paramètres de perfusion. Dans ce cas, la courbe de signal obtenue pour chaque VOI est corrigée en tenant compte de la courbe de signal artériel. La courbe obtenue après déconvolution par la fonction d'entrée artérielle permet d'estimer l'évolution de la concentration en fonction du temps, en faisant l'hypothèse que la concentration de produit de contraste est reliée à la chute observée du signal (87). L'entrée artérielle est généralement choisie sur l'artère cérébrale moyenne controlatérale (92). A partir de la courbe de signal obtenue après déconvolution, on définit les paramètres quantitatifs suivants (93) (figure 10):

- le temps au pic de la courbe déconvoluée est nommé Tmax,
- le VSC (ou CBV) comme l'aire sous la courbe, exprimé en ml/100g de tissu,
- le DSC (ou CBF) comme le maximum de la courbe, exprimé en ml/100g/min,
- le temps de transit moyen TTM (ou MTT) est donné par  $MTT = CBV / CBF$  (théorème du volume central).

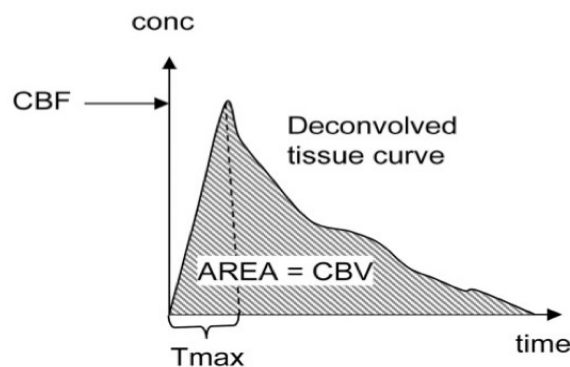
Plusieurs méthodes ont été développées : la plus répandue est celle par décomposition des valeurs singulières (Singular Value Decomposition, SVD) (87). Une approche quantitative avec déconvolution est plus complexe et nécessitait auparavant des temps de post-traitement plus longs, mais aujourd'hui l'ensemble du traitement est automatisé sur les différents logiciels disponibles, et les cartographies paramétriques sont obtenues en moins de quelques minutes. Cette approche est utilisée dans de nombreuses études (94), bien que critiquée par certains auteurs (95).



**Figure 9 : Exemple de cartographies de perfusion obtenues.**

De gauche à droite : TTP, Tmax, CBF et CBV. Il existe une hypoperfusion dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite.

Patient de la cohorte IKNOW (136).



**Figure 10 : Courbe de signal tissulaire déconvoluée et paramètres hémodynamiques.**

En cas de retard artériel, le maximum de la courbe déconvoluée n'est pas à  $t=0s$  mais décalé d'un certain délai ( $T_{max}$ ). La valeur du CBF est généralement prise comme la hauteur de la courbe déconvoluée à  $T_{max}$ . Le TTM est calculé par le rapport  $CBV/CBF$ , le CBV étant défini comme l'aire sous la courbe.

TTM : Temps Transit Moyen ; CBV : Cerebral Blood Volume ; CBF Cerebral Blood Flow. (93)

(2) *Intérêt de la séquence de perfusion dans l'AVC ischémique aigu : évaluer l'hypoperfusion cérébrale*

**\* Choix du paramètre**

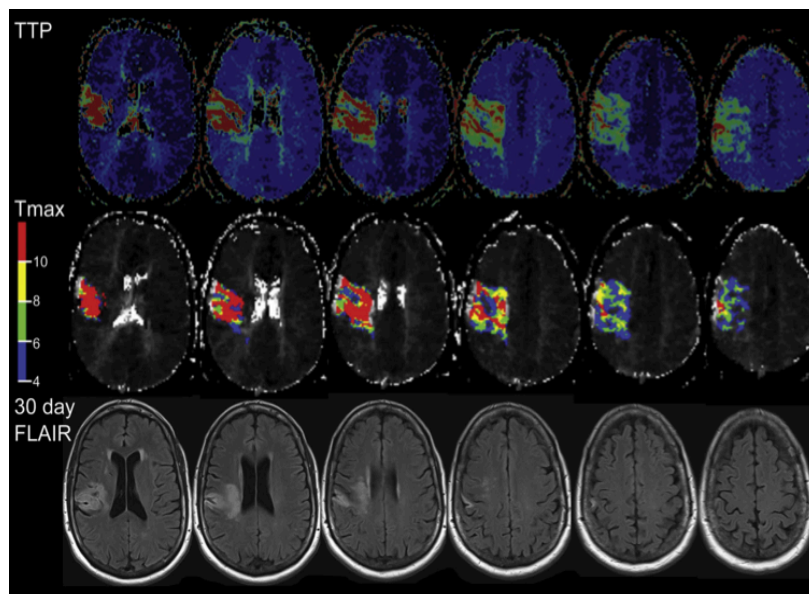
Il n'y a pas de consensus quant au choix du paramètre hémodynamique à utiliser pour définir l'hypoperfusion. La plupart des auteurs s'accordent cependant sur l'utilisation d'un paramètre temporel (TTP ou  $T_{max}$  en première intention) (96–98). L'anomalie de perfusion est définie comme la zone pour laquelle (89) :

- $T_{max}$  est supérieur au seuil  $\tau$  choisi ( $T_{max} > \tau$ )
- $TTP > \overline{TTP} + \tau$  (où  $\overline{TTP}$  est la valeur moyenne au sein du tissu controlatéral sain)

selon que l'on utilise le  $T_{max}$  (temps au pic de la courbe après déconvolution) ou le TTP (temps au pic de la courbe sans déconvolution).

### \* Choix du seuil

Le seuil de 2 secondes auparavant utilisé dans certaines études (p.ex. DEFUSE ou EPITHET) avait tendance à surestimer la zone de pénombre (99,100). Actuellement, un seuil de 4 à 6 secondes semble le plus adapté (meilleur compromis sensibilité/spécificité) pour définir la zone hypoperfusée à la phase aiguë d'un AVC ischémique (98), que l'on utilise le TTP (100) ou le Tmax (96,97,101). Un Tmax supérieur à 6 secondes est considéré comme le paramètre de perfusion qui prédit le mieux le volume final de l'infarctus (98) (figure 11).



**Figure 11 : IRM de perfusion et importance du seuil du Tmax.**

Patient avec un AVC ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite et n'ayant pas reçu de traitement

1ère ligne : cartographie TTP générée automatiquement montrant l'anomalie de perfusion

2ème ligne : cartographie de perfusion du Tmax en fonction du seuil (défini par l'échelle de couleur à gauche)

3ème ligne : séquence FLAIR à un mois montrant le volume final de l'infarctus. Les zones avec un Tmax anormal mais inférieur à 6 secondes ne se sont pas infarciées. (98)

### \* Méthode de calcul

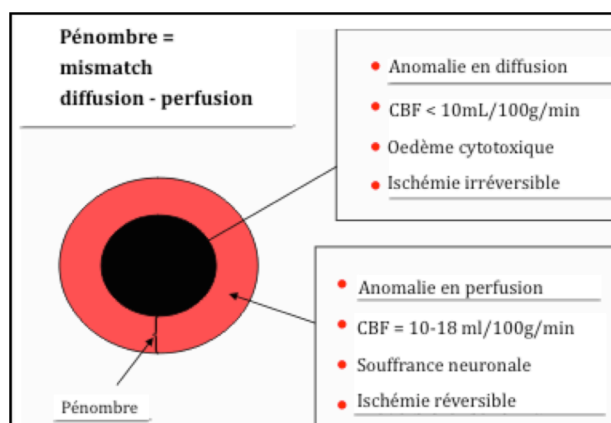
Les résultats obtenus diffèrent significativement selon la technique de calcul utilisée (sans ou avec déconvolution) (89,95). L'utilisation de cartographies obtenues par une technique quantitative avec déconvolution (SVD en particulier) est largement répandue (94,98), bien que critiquée par certains auteurs qui considèrent les paramètres de perfusion relatifs (TTP en particulier) normalisés par rapport à l'hémisphère controlatéral également performants (95,102).



### 3. Le mismatch «diffusion-perfusion» comme marqueur de la pénombre

#### a) Définition générale

A la phase aigüe de l'AVC ischémique, le mismatch diffusion-perfusion correspond à la différence entre les anomalies en hypoperfusion et la lésion visible en diffusion (64). Classiquement la zone de nécrose irréversible (core) est assimilée à la lésion visible en hypersignal en diffusion avec diminution de l'ADC. L'imagerie de perfusion montre souvent une hypoperfusion plus étendue que la seule lésion en diffusion. En l'absence de reperfusion rapide, la zone de nécrose risque de s'étendre aux dépens de la zone de pénombre hypoperfusée. Le mismatch diffusion-perfusion est considéré comme le reflet de la zone de pénombre ischémique (souffrance neuronale liée à l'hypoperfusion, qui n'est cependant pas assez marquée pour entraîner un œdème cytotoxique) qui peut possiblement être sauvée en cas de reperfusion (103) (figure 12).



**Figure 12 : Représentation schématique de l'estimation de la zone de pénombre en IRM par le mismatch diffusion - perfusion.**

#### b) Définition volumique

Un mismatch significatif (« relevant mismatch ») est généralement défini en considérant (53,94,98,104) :

- un ratio du volume des anomalies en perfusion/anomalies diffusion > 1,2
- et/ou une différence absolue perfusion – diffusion > 10-20ml
- avec un volume lésionnel en diffusion < 70-100ml.

Il faut noter qu'il reste actuellement difficile détecter un mismatch pour les lésions de petites taille (<10ml).

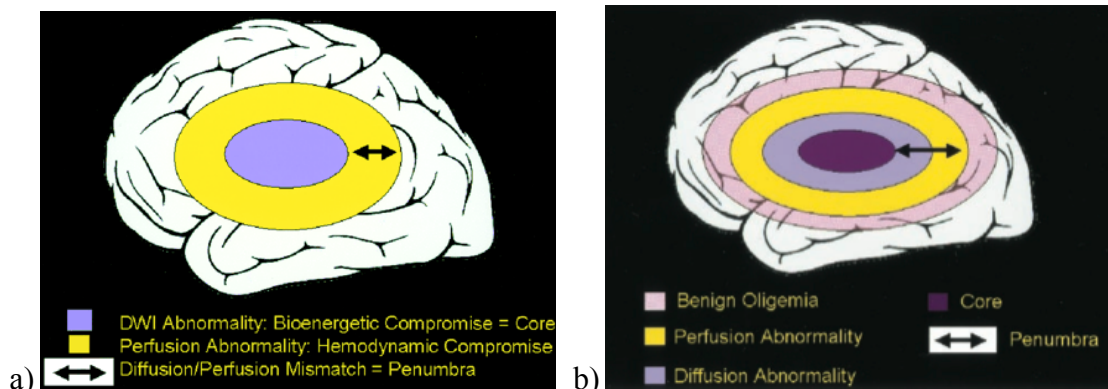


### c) Limites et évolution du mismatch diffusion-perfusion

Bien qu'utilisé quotidiennement en routine clinique et sujet de nombreuses études, le mismatch diffusion-perfusion présente des limites dans l'évaluation de la zone de pénombre ischémique.

D'une part, il existe des limites liées à la technique de l'IRM et aux approximations nécessaires. Le raccourcissement du T2\*, et donc la chute du signal, dépendent (entre autres) de la concentration de gadolinium dans le vaisseau ainsi que du diamètre et du nombre de vaisseaux par unité de volume. Mais une quantification absolue des paramètres hémodynamiques n'est théoriquement pas possible en IRM, contrairement en TEP (technique quantitative de référence) ou en scanner de perfusion, car le signal IRM n'est pas une fonction linéaire de la concentration en gadolinium (59).

D'autre part, le modèle classique de mismatch diffusion-perfusion ne définirait pas la zone de pénombre de façon optimale, mais surestimerait la zone de nécrose ainsi que la pénombre (60) (figure 13). Les anomalies précoces en hypersignal diffusion sont parfois réversibles et surestimeraient la zone de nécrose en incluant une partie de la pénombre (64). Les anomalies visibles en perfusion surestimeraient la pénombre en incluant également des régions d'oligémie, si le seuil choisi est trop bas. Des études comparatives IRM/TEP ont montré que la concordance entre le mismatch diffusion-perfusion et la zone pénombre en PET n'était que de 60% environ, et meilleure pour les lésions étendues (105).



**Figure 13 : Illustration schématique des concepts de mismatch diffusion-perfusion**

a) Modèle initial : Les anomalies en diffusion (zone centrale, violet) représentent la zone de nécrose, alors que les anomalies en perfusion (en jaune) estiment la zone de pénombre.

b) Modèle tenant compte de la « répartition » des processus physiopathologiques (infarctus ou « core », pénombre et oligémie) au sein des anomalies visibles en IRM de diffusion et de perfusion. La zone de pénombre (flèche) inclut les anomalies en perfusion (en jaune) et également par une partie des lésions initialement en hypersignal en diffusion (en violet) (64).

Le modèle de mismatch diffusion-perfusion a donc évolué (figure 13) mais en l'absence de recommandation officielle concernant la méthode et le seuil à utiliser, il persiste des variations significatives selon la technique et le paramètre utilisés (TTP ou Tmax) (95). Actuellement, l'utilisation d'un Tmax à 6 secondes est largement répandue et semble faire consensus parmi les experts et dans les études les plus récentes (comme EXTEND (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580839>) ou EXTEND-IA (106)).

#### **4. Segmentation automatique de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) en IRM**

La segmentation manuelle par un opérateur est chronophage, potentiellement source d'erreurs, et avec une faible reproductibilité inter et intra-observateur. Les techniques de segmentation automatique sont donc de plus en plus utilisées en imagerie médicale, et en particulier en neuro-imagerie.

On distingue la segmentation en tissus (SG, SB, LCR), la segmentation en structures comme l'identification des noyaux gris centraux (NGC), et la segmentation de lésions. Il existe un grand nombre de techniques de segmentation disponibles ; seules les plus répandues pour la segmentation en tissus des IRM cérébrales sont décrites succinctement ci-après.

##### a) Techniques de segmentation

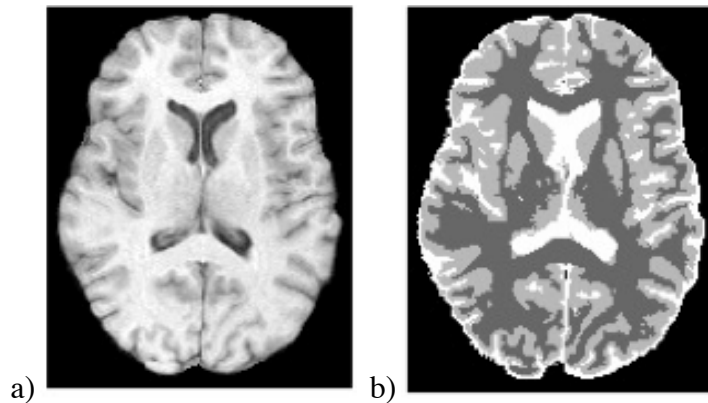
###### *(1) A partir des images IRM d'un patient*

La majorité des méthodes de segmentation ne considèrent que l'encéphale. On exclut les autres tissus (peau, yeux, os) qui peuvent perturber l'analyse. Cette étape d'« extraction de l'encéphale » est le plus souvent indispensable avant de procéder à la segmentation en tissus proprement dite. Il existe un certain nombre de logiciels permettant de segmenter les différents tissus cérébraux de façon entièrement automatisée, le plus souvent en trois classes : substance grise (SG), substance blanche (SB), et LCR (figure 15). Parmi les logiciels plus utilisés, se trouvent :

**\* FSL (FMRIB's (Functional MRI of the Brain) Software Library)**

FSL offre de nombreux outils d'analyse en IRM cérébrale (107). Il existe trois principaux outils permettant la segmentation sous FSL :

- BET (Brain Extraction Tool) : élimine les pixels n'appartenant pas au parenchyme cérébral. Il s'agit d'une étape préalable indispensable.
- FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) : segmente des images 3D de l'encéphale en trois classes tissulaires (SG, SB, LCR) (figure 14), en utilisant des champs aléatoires de Markov afin de classer chaque pixel en fonction des pixels voisins. Les images d'entrée doivent avoir été auparavant traitées par BET (108).
- FIRST : segmente les structures sous corticales (noyaux gris centraux). Le principe repose sur des modèles de contours déformables, qui ont été au préalable entraînés sur des séries d'images segmentées manuellement (109).



**Figure 14 : Segmentation en trois classes sous FAST.**

A partir d'une image T1 (a), 3 classes sont obtenues (b) : SB en gris foncé, SG en gris clair, et LCR en blanc.

[http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/struc\\_seg.pdf](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/struc_seg.pdf)

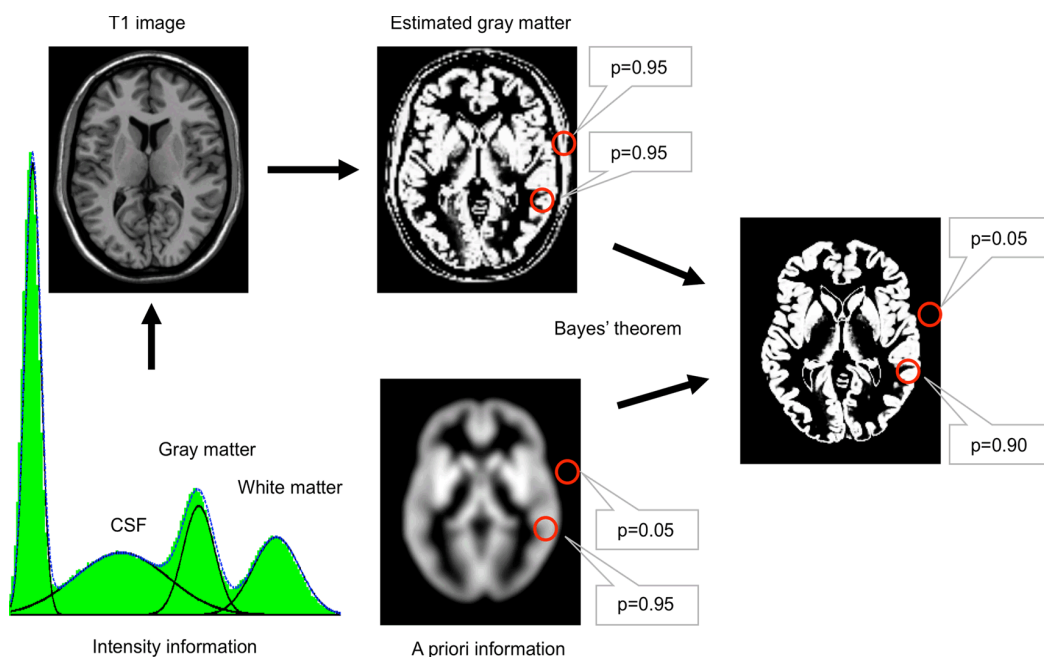
**\* SPM (UCL (University College of London) Statistical Parametric Mapping)**

Sous SPM, une probabilité d'appartenance à une classe tissulaire (SG, SB, LCR) est attribuée pour chaque voxel, en combinant, à l'aide d'une approche Bayésienne (110) (figure 15) :

- la probabilité d'appartenance à une classe tissulaire, issue des informations fournies par la distribution d'intensité (histogramme) de l'image du patient à analyser,

- et la probabilité a priori, issue de cartes probabilistes générées à partir d'un grand nombre d'images correctement segmentées, ayant été préalablement normalisées sur le modèle MNI (cf IV.A.4.a)2).

On obtient six cartographies probabilistes de classes, mais seules 1/SG, 2/SB et 3/LCR sont utilisées. Il est donc nécessaire d'appliquer un seuil sur ces cartographies probabilistes, généralement défini à 0.5 (77,111) afin d'obtenir des masques binaires.



**Figure 15 : Principe de la segmentation sous SPM, intégrant une information à priori pour guider la segmentation.**

1: Obtention d'une probabilité basée sur l'intensité des voxels (en haut au milieu) à partir des distributions d'intensités (histogramme en bas à gauche) contenues dans l'image native à segmenter (en haut à gauche).

2 : Obtention d'une probabilité a priori (en bas au milieu).

3 : L'étape finale combine les deux informations grâce à une approche Bayésienne pour obtenir la probabilité définitive (112).

#### \* Différences FSL/SPM

Là où FSL propose différents outils distincts pour extraire l'encéphale puis réaliser la segmentation, SPM intègre l'ensemble dans un même processus. SPM ne permet que la segmentation en tissus, et n'est pas prévu pour segmenter les noyaux gris centraux (NGC). Pour l'instant, il n'est pas possible d'utiliser plusieurs séquences d'entrée sous SPM. L'utilisation de SPM nécessite de travailler sous MATLAB (Maths Works, Inc., Natick, MA, USA).

## (2) *Par recalage sur atlas*

Cette méthode consiste à appairer « l'image à traiter » à une « image de référence » (l'atlas) via un algorithme de mise en correspondance (113). Il s'agit d'identifier des points de repère anatomiques afin de placer le cerveau dans un référentiel (système de coordonnées 3D), puis d'appliquer une déformation. La principale limite de cette approche est qu'elle ne permet pas de prendre en compte la variabilité anatomique interindividuelle. En neuro-imagerie, on peut citer :

- Le référentiel de Talairach (<http://www.talairach.org>) : il tend à être remplacé par le référentiel MNI.
- MNI (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/HomePage>) : il en existe de nombreuses versions. Les deux principales (MNI-152 et MNI-305) sont le résultat moyen de la segmentation de respectivement 152 et 305 IRM cérébrales. 152 (ou 305) séquences T1 haute résolution ont été coregistrées dans un espace stéréotaxique commun, puis segmentées (114).

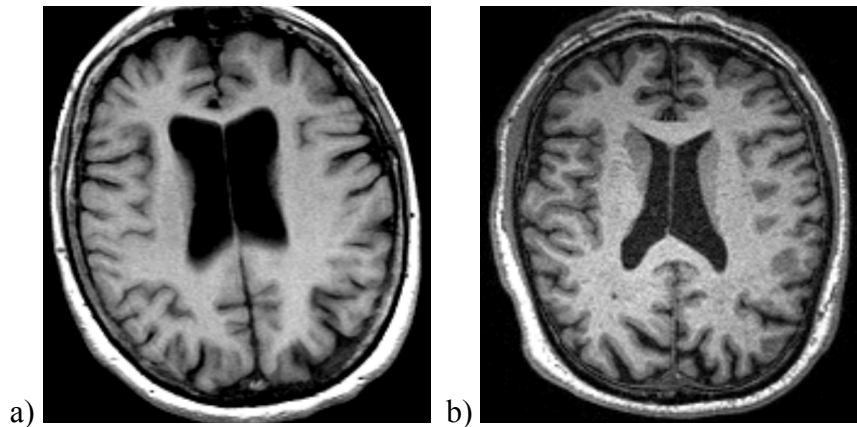
### b) Contexte particulier de l'AVC ischémique

Le contraste d'une séquence T1 est dit « anatomique » (la SB est en hypersignal, la SG en hyposignal) (figure 16). La segmentation cérébrale est donc le plus souvent réalisée sur une séquence T1, au mieux dite de « haute résolution » (type 3D-T1 avec voxel isotropique). Les logiciels décrits précédemment sont conçus pour être utilisés sur des images de qualité satisfaisante, avec, en particulier une bonne résolution spatiale. D'autres caractéristiques de l'image peuvent également rendre la segmentation automatique plus difficile (115) :

- faible rapport signal/bruit et faible contraste entre deux structures différentes (chevauchement des spectres des différents tissus, en particulier NGC et SB) ;
- résolution de l'image et effet de volume partiel (un voxel contenant différents tissus) ;
- variations spatiales de l'intensité, liées aux inhomogénéités de champ ;
- artéfacts de mouvements (agitation du sujet).

La segmentation cérébrale automatique est utilisée dans de nombreux domaines de recherche en neuroimagerie. Des séquences T1 peuvent être facilement obtenues pour l'étude de pathologies cérébrales comme la SEP (sclérose en plaque) ou

l'épilepsie. Mais une séquence T1 n'est classiquement pas réalisée dans le cadre de l'exploration d'un AVC ischémique aigu ou récent car il s'agit d'une urgence (77,84). De ce fait, relativement peu d'articles ont évalué les différences entre la SG et la SB en IRM dans l'AVC ischémique aigu (65,75,76,84) et le recalage sur atlas reste la méthode la plus fréquemment utilisée.



**Figure 16 : Coupes axiale d'une IRM cérébrale, deux différentes séquences en pondération T1 sans injection.**

Le contraste obtenu est dit « anatomique » : la SG (cortex et noyaux gris centraux) est « grise », la SB est « blanche ». Le LCR apparaît en noir. a) Séquence T1 SE ; b) Séquence 3DT1-EG. Patients de la cohorte IKNOW (136 et 201).

## 5. Rationnel et objectif de l'étude

La substance grise (SG) et la substance blanche (SB) n'ont pas la même sensibilité à l'ischémie. Des études en imagerie (65,69,75–77,84) ont montré que la SB était plus résistante à l'ischémie que la SG. La principale limite de ces études est leur technique de segmentation SG/SB, généralement réalisée sur un atlas (69,76,77,84), ce qui ne permet pas de prendre en compte la variabilité individuelle. En neuroimagerie, la séquence T1 est le plus souvent utilisée pour la segmentation cérébrale individuelle. Mais l'AVC ischémique aigu étant une urgence, le protocole standard d'IRM ne comprend habituellement pas de séquence T1 (77,84).

Hors, la cohorte I-KNOW incluait la réalisation d'une séquence T1 dans son protocole de recherche. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolution des lésions ischémiques au sein de la SG et de la SB, en se basant sur une segmentation individuelle, c'est-à-dire propre à chaque patient.

## **B. ARTICLE ORIGINAL**

# MRI Assessment of Ischemic Lesion Evolution within White and Gray Matter

Lise-Prune Berner<sup>a,d</sup> Tae-Hee Cho<sup>b,d</sup> Julie Haesebaert<sup>c</sup> Julien Bouvier<sup>a,d</sup>  
Marlène Wiart<sup>a,d</sup> Niels Hjort<sup>f</sup> Irene Klærke Mikkelsen<sup>f</sup> Laurent Derex<sup>b,d</sup>  
Götz Thomalla<sup>g</sup> Salvador Pedraza<sup>h</sup> Leif Østergaard<sup>f</sup> Jean-Claude Baron<sup>e,i</sup>  
Norbert Nighoghossian<sup>b,d</sup> Yves Berthezène<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Department of Neuroradiology, <sup>b</sup>Department of Stroke Medicine, and <sup>c</sup>Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Hospices Civils de Lyon, <sup>d</sup>CREATIS, CNRS UMR 5220-INSERM U1044, Université Lyon 1 INSA-Lyon, Lyon, and <sup>e</sup>INSERM U894, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France; <sup>f</sup>Center of Functionally Integrative Neuroscience, Århus University, Aarhus, Denmark; <sup>g</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>h</sup>Department of Radiology (IDI), Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, Spain; <sup>i</sup>Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK

## Key Words

Ischemic stroke · MRI · Diffusion MRI · Perfusion MRI · Gray and white matter

## Abstract

**Background:** In acute ischemic stroke (AIS), gray matter (GM) and white matter (WM) have different vulnerabilities to ischemia. Thus, we compared the evolution of ischemic lesions within WM and GM using MRI. **Methods:** From a European multicenter prospective database (I-KNOW), available T1-weighted images were identified for 50 patients presenting with an anterior AIS and a perfusion weighted imaging (PWI)/diffusion weighted imaging (DWI) mismatch ratio of 1.2 or more. Six lesion compartments were outlined: initial DWI ( $b = 1,000 \text{ s/mm}^2$ ) lesion, initial PWI-DWI mismatch ( $T_{\max} > 4 \text{ s}$  and DWI-negative), final infarct mapped on 1-month fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging, lesion growth between acute DWI and 1-month FLAIR, DWI lesion reversal at 1 month and salvaged mismatch. The WM and GM were segmented on T1-weighted images, and all images were co-registered within subjects to the baseline MRI. WM

and GM proportions were calculated for each compartment. **Results:** Fifty patients were eligible for the study. Median delay between symptom onset and baseline MRI was 140 min. The percentage of WM was significantly greater in the following compartments: initial mismatch (52.5 vs. 47.5%,  $p = 0.003$ ), final infarct (56.7 vs. 43.3%,  $p < 0.001$ ) and lesion growth (58.9 vs. 41.2%,  $p < 0.001$ ). No significant difference was found between GM and WM percentages within the initial DWI lesion, DWI reversal and salvaged mismatch compartments. **Conclusions:** Ischemic lesions may extend preferentially within the WM. Specific therapeutic strategies targeting WM ischemic processes may deserve further investigation.

© 2016 S. Karger AG, Basel

## Introduction

The different vulnerability of the white matter (WM) and gray matter (GM) compartments to ischemia reflects their distinct thresholds of cerebral blood flow (CBF) and metabolism [1–3]. Neuroprotective and reperfusion ther-

KARGER

© 2016 S. Karger AG, Basel  
1015–9770/16/0416–0291\$39.50/0

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/ced

Prof. Yves Berthezène, MD, PhD  
Service de Neuroradiologie  
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon  
59 Boulevard Pinel, FR–69677 Bron Cedex (France)  
E-Mail yves.berthezene@chu-lyon.fr



apies aim to salvage the ischemic penumbra. Given the differences in vulnerability to ischemia between GM and WM, it is relevant to quantify ischemic damage separately in each component.

In stroke studies, brain tissue segmentation into GM or WM is usually based on probabilistic maps [3–5], but this does not take into account the inter-individual variability. Furthermore, T1-weighted images are more appropriate for defining these 2 components [6].

The purpose of this study was to compare the baseline and outcome of ischemic lesions within both GM and WM components using individual segmentation based on T1-weighted images.

## Methods

### *Patients and Clinical Data*

We analyzed a European multicenter, prospective database of patients who underwent sequential MRI for acute ischemic stroke (AIS) (I-KNOW). Several previously published reports are based on this cohort [7–10]. The inclusion criteria were National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $\geq 4$ , diffusion-weighted images (DWI;  $b = 1,000 \text{ s/mm}^2$ ) and perfusion-weighted images (PWI) consistent with an acute anterior circulation ischemic stroke and admission MRI completed within 6 h for patients treated with intravenous tPA or within 12 h if conservative treatment was proposed. No patient received intra-arterial therapy. Exclusion criteria were lacunar or posterior circulation stroke, unknown time of onset and intracerebral hemorrhage on admission MRI. Additional inclusion criteria were applied for the present retrospective analysis: a relevant PWI/DWI mismatch ratio of 1.2 or more [11–14] and available T1-weighted images for individual tissue segmentation.

For each patient, the NIHSS score was assessed at admission and information on age, gender, time from symptom onset to imaging and use of tPA was recorded. The regional ethics committee approved the study, and informed consent was obtained from all patients or their next of kin.

### *MRI Protocol*

At the time of admission, all patients underwent DWI (3 or 12 directions; repetition time  $>6,000 \text{ s}$ , field of view 24 cm, matrix  $128 \times 128$ , slice thickness 3 or 5 mm), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR; repetition time 8,690 ms, echo time 109 ms, inversion time 2,500 ms, flip angle  $150^\circ$ , field of view 21 cm, matrix  $224 \times 256$ , 24 sections, section thickness 5 mm, slice gap 1 mm) imaging, T2\*-weighted gradient echo and T1-weighted spin echo imaging (repetition time 498 ms, echo time 11 ms, flip angle  $70^\circ$ , field of view 172 cm, matrix  $384 \times 512$ , 24 sections, section thickness 5 mm, slice gap 1 mm), time of flight magnetic resonance angiography and PWI (echo time 30–50 ms, repetition time 1,500 ms, field of view 24 cm, matrix  $128 \times 128$ , 18 slices, thickness 5 mm with 1 mm gap, gadolinium contrast at 0.1 mmol/kg). A repeat MRI using the same sequences was performed 3 h after the first scan. Follow-up examinations were acquired at 1 month without PWI.

### *Image Processing and Analysis*

#### Stroke Lesion Segmentation and Definitions

Masks of the acute ischemic lesion on DWI ( $b = 1,000 \text{ s/mm}^2$  images) were generated semi-automatically by an independent reader using in-house developed software. Post-processing was performed on perfusion data using in-house developed software (Penguin software, MATLAB 2010b; MathWorks Inc., Natick, Mass., USA). After motion correction, perfusion maps were generated using the single value deconvolution method [15] with an arterial input function placed on the contralateral middle cerebral artery. Hypoperfusion was defined as voxels with  $T_{\max} \geq 4 \text{ s}$  [14, 16].

The final infarct was mapped on 1-month FLAIR images, excluding pre-existing microangiopathy lesions. Four raters, to whom only acute T2-FLAIR, DWI and ADC images were available, manually outlined the final ischemic lesion. Next, the 4 sets of lesion masks were combined to create a final common lesion mask comprising voxels marked by at least 2 readers. Figure 1 shows an example of the different lesion masks.

Recanalization was evaluated after 3 h using the arterial occlusive lesion (AOL) classification [17] by a rater blinded to clinical data and then dichotomized into absent (AOL 0–1) or present (AOL 2–3).

#### GM and WM Segmentation

Tissue segmentation was performed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). GM, WM and cerebrospinal fluid (CSF) were segmented on each patient's individual T1-weighted sequence using SPM8 with a threshold of 0.5 [6, 18]. An example of individual segmentation obtained in this study is shown in figure 2.

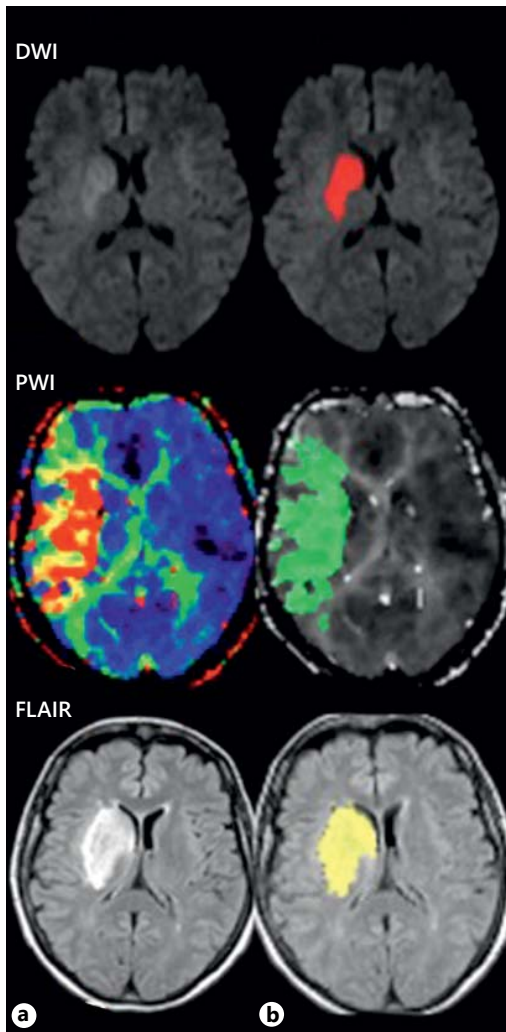
For each patient, all morphological images, perfusion maps and corresponding lesion masks were co-registered to the initial ADC map using SPM8 and MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Mass., USA), and the accuracy of co-registration was visually assessed.

#### Compartment Definitions

Six tissue compartments were defined: initial ischemic lesion on DWI, initial PWI-DWI mismatch (voxels with  $T_{\max} \geq 4 \text{ s}$  but not included in the initial DWI lesion), final infarct, lesion growth (i.e., the difference between the baseline DWI lesion and the final FLAIR lesion), DWI lesion reversal (i.e. voxels included in the initial DWI lesion but not in the final FLAIR lesion) and salvaged mismatch (i.e. voxels with  $T_{\max} \geq 4 \text{ s}$  included in the initial mismatch but not in the final FLAIR lesion). The volumes and percentages of GM and WM were calculated for each compartment using a voxel-counting algorithm.

#### *Statistical Analysis*

All continuous variables were checked for normal distribution. Continuous variables are presented as mean  $\pm$  SD or median and interquartile range (IQR) when variables are not normally distributed, and categorical variables are presented as number (percentage). GM and WM volumes were not normally distributed. We compared the volume in a lesion using the Wilcoxon signed rank test for paired observations. The relationship between lesion growth and percentage of WM in the initial PWI-DWI mismatch was determined using Pearson correlation and linear regression. Subgroup analyses were performed according to recanalization



**Fig. 1.** Example of lesion masks after co-registration to the initial ADC map. **a** Lesion masks were outlined on the initial DWI, PWI ( $T_{\max}$  map, threshold 4 s) and 1-month follow-up FLAIR. **b** Next, all images ( $T_{\max}$  map and FLAIR) and corresponding lesion masks were co-registered to the initial DWI (ADC map). Note the lower in-plane spatial resolution of the FLAIR images after co-registration.

status. All p values were 2-tailed, and values  $<0.05$  were considered significant. Statistical analyses were performed using SAS (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA).

## Results

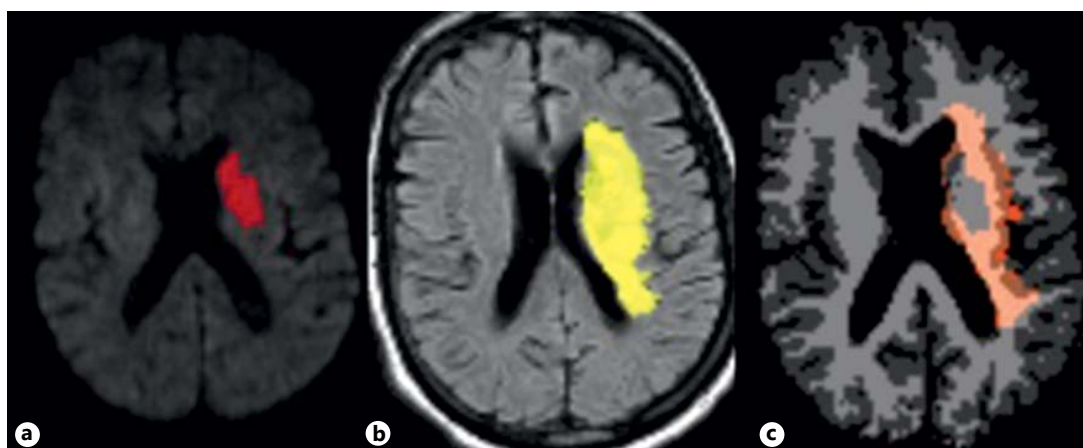
Out of the I-KNOW cohort of 168 patients, 50 were eligible for the present study. Causes for exclusion were incomplete data set ( $n = 29$ ), missing or poor quality T1-



**Fig. 2.** Individual T1 segmentation. From the original T1-weighted image (**a**), GM (light gray, left) and WM (white, right) masks were obtained after segmentation (**b**) and co-registration to the initial ADC map (**c**).

weighted images ( $n = 46$ ), PWI-DWI mismatch  $<1.2$  or PWI images with artifacts ( $n = 37$ ) and co-registration inaccuracies ( $n = 6$ ). We found no imbalance between included and excluded patients regarding baseline clinical parameters (i.e. age, gender and NIHSS score at admission). The median age was 71 (IQR 56–77) years, and 29 of the patients (58%) were men. The median NIHSS score at admission was 10 (IQR 6–14), and the median time from symptom onset to first imaging was 140 min (IQR 107.5–170.5 min). The initial occlusion level was distal ( $>M1$ ) in 25 patients (50%) and proximal ( $\leq M1$ ) in 20 patients (40%) but could not be assessed in 5 patients.

The median initial DWI lesion and final FLAIR lesion volumes were 10.76 ml (IQR 4.64–19.51 ml) and 13.89 ml (IQR 4.08–28.06 ml), respectively. The median initial mismatch, growth compartment and DWI reversal vol-



**Fig. 3.** Example of lesion growth. Mask of the initial DWI lesion (a), final FLAIR lesion (b) and the lesion growth compartment (c, DWI mask subtracted from the FLAIR mask) superimposed on GM/WM segmentation maps after co-registration, showing that the extension of the ischemic lesion predominates in the WM.

**Table 1.** Percentage of GM and WM in the different compartments

Compartment	GM, %	WM, %	p value
Initial DWI lesion	49.2 (35.6–60.3)	50.9 (39.7–64.4)	0.420
Final FLAIR infarct	43.3 (35.6–48.7)	56.7 (51.3–64.4)	<0.001
Lesion growth	41.2 (30.4–52.0)	58.9 (48.0–69.7)	<0.001
Diffusion reversal	49.1 (0.71–3.12)	50.9 (30.2–63.6)	0.523
Initial PWI-DWI mismatch	47.5 (42.1–40.8)	52.5 (49.2–57.9)	<0.01
Salvaged mismatch	48.5 (43.7–52.4)	51.5 (47.6–56.3)	0.156

Data are presented as median (IQR).

umes were 27.07 ml (IQR 10.32–47.66 ml), 8.31 ml (IQR 1.22–17.2 ml) and 4.17 ml (IQR 1.87–7.04 ml), respectively. The median percentages of GM and WM in each compartment are shown in table 1.

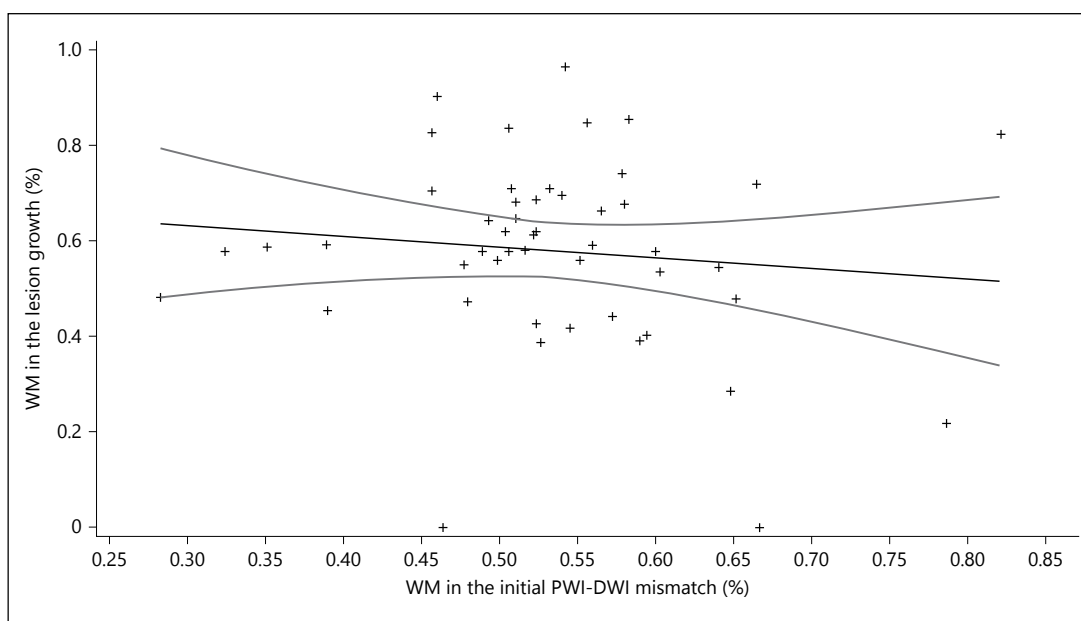
We found no significant difference between the GM and WM percentages within the initial DWI lesion. WM percentages were significantly greater than GM percentages in the following compartments: initial mismatch (52.5 vs. 47.5%,  $p = 0.003$ ), lesion growth (58.9 vs. 41.2%,  $p < 0.001$ ) and final infarct (56.7 vs. 43.3%,  $p < 0.001$ ). Figure 3 shows an example of WM being greater in the lesion growth compartment. GM and WM percentages were not significantly different in the DWI reversal or in the salvaged mismatch compartments.

The percentage of WM in the initial mismatch was not correlated with the percentage of WM in the lesion growth compartment ( $\beta = -0.225$ ; SE = 0.289;  $p = 0.439$ ; R =  $-0.113$ ; fig. 4).

Thirty-eight patients (76%) received intravenous tPA. Of the 28 patients assessed for recanalization at 3 h, only 10 patients (36%) exhibited recanalization. Patients without recanalization ( $n = 18$ ) had significantly greater WM percentages in the final infarct (59.2 vs. 40.8%,  $p = 0.008$ ) and lesion growth compartments (60.1 vs. 39.9%,  $p = 0.002$ ).

## Discussion

In line with previous studies [1–6], but using individual GM and WM segmentation based on T1-weighted scans, our results confirm the need to assess changes in GM and WM at the acute stage of ischemic stroke separately. WM constitutes approximately 50% of human brain [19]. Thus, the differing evolution of ischemic injuries between GM and WM can be attributed to differ-



**Fig. 4.** Scatterplot of percentage of WM in the lesion growth plotted against percentage of WM in the initial PWI-DWI mismatch. Data are presented with regression line and 95% CIs.

ences in structure and metabolism [20]. In our study, WM percentages were significantly larger in the initial mismatch, final infarct and lesion growth compartments, but no baseline difference was found between GM and WM in the initial ischemic core.

We selected patients presenting with a PWI/DWI ratio  $>1.2$  [11–14], excluding small mismatch volumes in order to minimize co-registration and spatial resolution problems. In our study, the mismatch compartment had a significantly greater proportion of WM, suggesting that WM predominates within salvageable tissue. Previous studies using PET or MRI have also suggested that the amount of salvageable tissue is greater within WM [4–6]. This difference is likely due to different ischemic thresholds between GM and WM [1–3, 21] as documented by lower CBV, CBF and ADC infarct thresholds in WM [1, 3].

Ischemic penumbra is a dynamic concept; the infarct grows with time at the expense of the penumbra [22]. As the percentage of WM was significantly more important not only in the mismatch but also in the final infarct and lesion growth compartments, the infarct growth within WM might only reflect the distribution of the mismatch. However, we did not find a significant correlation between the percentage of WM in the mismatch and in the lesion growth, suggesting that the differing evolution be-

tween GM and WM might not be only due to the initial mismatch distribution.

These results are consistent with the post-ischemic cascade differing between WM and GM components [20, 23]. Initially, increased resistance of WM to ischemia can be supported by protective mechanisms due to GABA receptor and adenosine accumulation [4, 24], but after the mechanisms of the ischemic cascade are triggered, both axons and oligodendrocytes exhibit rapid structural changes, including cytoskeletal breakdown of axons and oligodendrocyte swelling [25]. WM injuries may also in part result from the destruction of white fiber tracts related to irreversibly damaged GM regions, but this issue could not be evaluated on the standard MRI sequences available.

In addition to reperfusion therapies, the development of neuroprotective strategies is an important issue in stroke treatment [26]. Although many positive trials have investigated neuroprotective molecules in animal models, none have translated effectively to humans [20, 26]. One reason could be the inability of the molecules to prevent WM damage [23]. Most of these molecules have been tested in rodents, in which GM represents only  $\sim 80\%$  of the brain volume versus 50% in humans [19]. Thus, they were probably more efficient at preventing GM damage than WM damage, and neuroprotective tri-

als have been found to focus less on protecting WM [20, 23].

We did not find any difference between GM and WM volumes in the reversible abnormalities (salvaged mismatch and diffusion lesion reversal compartments). Similarly, Koga et al. [6] found an equal proportion of GM and WM salvaged at 3 months. Conversely, Tisserand et al. [5] analyzed large reversal acute DWI (RAD) lesions (>10 ml) and showed that WM was more prone to early diffusion lesion reversal after thrombolysis. This difference might be explained by the smaller median RAD volume in our study and by the fact that the frequency and amount of DWI reversal are still unclear and remain a matter of debate [27, 28].

Few studies have evaluated the differences between GM and WM based on individual segmentation [1, 2]. In most AIS studies, segmentation of the GM and WM is generally based on a probabilistic map [3–6, 21, 23] because T1-weighted images are not part of a standard stroke MRI protocol [5, 6]. To the best of our knowledge, this is the first study to analyze the differences between GM and WM using T1-weighted images, which are considered the reference for anatomical tissue segmentation. However, the main limitations of this approach are the need to set a probability threshold to classify voxels into one of the 3 categories (GM, WM or CSF) and potential partial volume effects related to the thickness of the T1-weighted axial slices. Three-dimensional high-resolution T1 acquisitions would have been more appropriate for accurate segmentation but would have been too time consuming in the acute stroke setting.

Co-registration of DWI and PWI images allows a more precise estimation of mismatch volumes and is important for accurate assessment of lesion volume changes over time [13, 29]. However, co-registration

analyses may be hampered by several limitations including errors due to motion artefacts or structural changes such as hemorrhagic transformation or tissue shrinkage [29] and lower spatial resolution after co-registration.

The limitations of our study mainly relate to the retrospective nature of the analysis in a heterogeneous and limited sample. Absolute volumes were relatively small, and the clinical significance of the difference in WM versus GM proportions remains debatable. I-KNOW was not designed to assess the efficacy of intravenous thrombolysis, and treatment allocation was not randomized or otherwise controlled. Thus, no conclusion can be made about the effect of treatment with intravenous thrombolysis. We could not take into account some possible confounding factors, such as the effects of recanalization, and no conclusion could be drawn regarding the response to thrombolysis because the number of patients in each group was too small to reach significance. So, larger prospective cohorts are required to confirm these results in patients treated with reperfusion therapies.

In conclusion, the present results suggest that ischemic lesions may extend preferentially within WM. The development of therapeutic strategies targeting WM ischemic injuries may deserve further investigation.

### Sources of Funding

This work was supported by the European Commission's Sixth Framework Program (grant 027294).

### Disclosures Statement

None to declare.

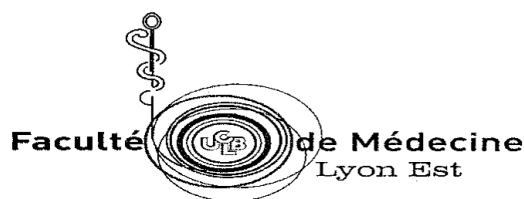
### References

- 1 Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, Frayne R, Demchuk AM, Mitchell JR: MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1280–1287.
- 2 Simon JE, Bristow MS, Lu H, Lauzon ML, Brown RA, Manjón JV, Eliasziw M, Frayne R, Buchan AM, Demchuk AM, Mitchell JR; Calgary Stroke Program: A novel method to derive separate gray and white matter cerebral blood flow measures from MR imaging of acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1236–1243.
- 3 Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, Gunawan MR, Ma H, Perera N, Ly J, Zavala J, Fitt G, Donnan GA: Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke* 2006;37:1211–1216.
- 4 Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, Sachinidis J, Howells DW, Donnan GA: The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol* 2004;56:695–701.
- 5 Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie MA, Seners P, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C: Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke* 2014;45:1167–1169.
- 6 Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, Fitt G, Lim I, Donnan GA: The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke* 2005;36:2132–2137.

- 7 Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho TH, Siemonsen S, Mouridsen K, Ribe L, Morris RS, Hjort N, Antoun N, Gillard JH, Fiehler J, Nighoghossian N, Warburton EA, Østergaard L, Baron JC: Infarction of 'non-core-non-penumbra' tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain* 2011; 134(pt 6):1765–1776.
- 8 Carrera E, Jones PS, Alawneh JA, Klærke Mikkelsen I, Cho TH, Siemonsen S, Guadagno JV, Mouridsen K, Ribe L, Hjort N, Fryer TD, Carpenter TA, Aigbirhio FI, Fiehler J, Nighoghossian N, Warburton EA, Østergaard L, Baron JC: Predicting infarction within the diffusion-weighted imaging lesion: does the mean transit time have added value? *Stroke* 2011;42:1602–1607.
- 9 Hermitte L, Cho TH, Ozanne B, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Ribe L, Baron JC, Østergaard L, Derex L, Hjort N, Fiehler J, Pedraza S, Hermier M, Maucort-Boulch D, Berthezène Y: Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:2318–2320.
- 10 Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, Fiehler J, Pedraza S, Puig J, Cho TH, Alawneh J, Baron JC, Østergaard L, Gerloff C, Thomalla G: Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified Rankin scale. *Stroke* 2014;45:1695–1702.
- 11 Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET Investigators: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299–309.
- 12 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508–517.
- 13 Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BC, Churilov L, Lansberg MG, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Bammer R, Olivot JM, Desmond PM, Albers GW, Davis SM, Donnan GA; EPITHET and DEFUSE Investigators: The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke* 2013;44:87–93.
- 14 Campbell BC, Macrae IM: Translational perspectives on perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2013;10:153–162.
- 15 Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 1996;36:726–736.
- 16 Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW: Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke* 2009;40:469–475.
- 17 Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozella J, Tomsick T; IMS-I Investigators: Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke* 2005;36:2400–2403.
- 18 Cocosco CA, Zijdenbos AP, Evans AC: A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. *Med Image Anal* 2003;7:513–527.
- 19 Zhang K, Sejnowski TJ: A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5621–5626.
- 20 Matute C, Domercq M, Pérez-Samartín A, Ransom BR: Protecting white matter from stroke injury. *Stroke* 2013;44:1204–1211.
- 21 Payabvash S, Souza LC, Wang Y, Schaefer PW, Furie KL, Halpern EF, Gonzalez RG, Lev MH: Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke* 2011;42:1255–1260.
- 22 Baron JC: Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:193–201.
- 23 Ho PW, Reutens DC, Phan TG, Wright PM, Markus R, Indra I, Young D, Donnan GA: Is white matter involved in patients entered into typical trials of neuroprotection? *Stroke* 2005; 36:2742–2744.
- 24 Dohmen C, Kumura E, Rosner G, Heiss WD, Graf R: Adenosine in relation to calcium homeostasis: comparison between gray and white matter ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:503–510.
- 25 Dewar D, Yam P, McCulloch J: Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol* 1999; 375:41–50.
- 26 Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, Conwit R, Liebeskind DS, Sung G, Kramer I, Moreau G, Goldweber R, Sanossian N; FAST-MAG Investigators and Coordinators: Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med* 2015;372:528–536.
- 27 Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, Lansberg MG, Mlynash M, Straka M, De Silva DA, Olivot JM, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM; EPITHET-DEFUSE Investigators: The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:50–56.
- 28 Sakamoto Y, Kimura K, Shibasaki K, Inoue T, Uemura J, Aoki J, Sakai K, Iguchi Y: Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke* 2013;8:321–326.
- 29 Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, Levi CR, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin CF, De Silva DA, Fink J, Kimber TE, Schultz DW, Muir KW, Tress BM, Desmond PM, Davis SM, Donnan GA; EPITHET Investigators: EPITHET: positive result after reanalysis using baseline diffusion-weighted imaging/perfusion-weighted imaging co-registration. *Stroke* 2011;42:59–64.



## V. CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : Berner, Lise-Prune

### CONCLUSIONS

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la première cause de handicap acquis chez l'adulte et sont un problème majeur de santé publique. L'AVC ischémique, dû à l'occlusion d'une artère intracrânienne, est une urgence thérapeutique. La thrombolyse par rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator) en intraveineux est le seul traitement médicamenteux autorisé et doit être administré dans un délai maximal de 4h30 après le début des symptômes. L'IRM est l'examen d'imagerie le plus performant pour montrer précocement les signes d'ischémie, mais également pour en suivre les modifications ultérieures.

A partir d'une cohorte de patients européenne, prospective et multicentrique (I-KNOW), notre travail a porté sur deux problématiques distinctes, concernant d'une part le diagnostic à la phase aiguë et, d'autre part, l'évolution des lésions ischémiques.

1. Lorsque l'horaire de début est inconnu, classiquement pour les AVC dits «du réveil», le patient ne peut théoriquement pas être traité. Cette situation représente la principale cause d'exclusion du traitement par rt-PA et concerne environ 20% des patients. Des études ont montré que le mismatch « Diffusion - FLAIR » en IRM (lésion visible en diffusion mais non identifiable en FLAIR) permettait d'identifier les patients dont le début des symptômes date de moins de 4h30, avec une valeur prédictive positive (VPP) et une spécificité élevées. Néanmoins, cela nécessite la réalisation d'une séquence supplémentaire.

Notre premier travail a donc comparé un nouveau mismatch basé uniquement sur la séquence de diffusion, le mismatch « Diffusion b1000 - b0 », au mismatch « Diffusion - FLAIR » de référence, pour identifier les AVC ischémiques aigus de moins de 4h30.

Cette analyse a porté sur 112 patients, dont 85 présentaient un AVC depuis moins de 4h30. Le mismatch b1000 - b0 identifiait les patients à moins de 4h30 du début des symptômes avec une sensibilité de 72,9% (IC95% [63,5-82,4]), une spécificité de 70,4% (IC95% [53,2-87,6]), une VPP de 88,6% (IC95% [81,1-96,0]) et une VPN de 45,2% (IC95% [30,2-60,3]). Les performances diagnostiques du mismatch b1000 - b0 étaient globalement superposables à celles du mismatch Diffusion - FLAIR, en particulier concernant la VPP (88,6% vs 87,2% pour le mismatch Diffusion - FLAIR). La concordance inter-observateur globale pour le mismatch b1000-b0 était bonne ( $\kappa=0,83$ ; IC95% 0,72-0,93,  $p<0,001$ ), de même que pour le mismatch Diffusion - FLAIR ( $\kappa=0,72$ ; IC95% 0,58-0,87,  $p<0,001$ ).

Nos résultats montrent que le mismatch b1000 - b0 identifie les patients à moins de 4h30 du début des symptômes avec une bonne VPP et pourrait être considéré comme une alternative au mismatch Diffusion - FLAIR dans certaines conditions.

2. Les deux classes tissulaires constitutives du parenchyme cérébral (la substance blanche (SB) d'une part et la substance grise (SG) d'autre part) n'ont pas la même sensibilité à l'ischémie.

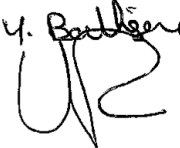
Notre deuxième axe d'étude a porté sur l'évolution différentielle des lésions ischémiques dans la SB et la SG, en nous basant sur une segmentation individuelle.

Cette analyse a concerné 50 patients. Les pourcentages médians de SB étaient significativement plus importants que les ceux de SG dans les compartiments lésionnels suivants : mismatch initial (52,5% vs 47,5%,  $p=0,003$ ), croissance lésionnelle (58,9% vs 41,2%,  $p<0,001$ ) et lésion finale à un mois (56,7% vs 43,3%,  $p<0,001$ ). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les pourcentages de SB et de SG dans les autres compartiments (lésion initiale en diffusion, anomalies réversibles en diffusion et mismatch sauvé).



Ces résultats suggèrent que l'extension des lésions ischémiques semble se faire préférentiellement aux dépens de la SB. Bien que portant sur un nombre limité de patients, ils incitent à investiguer séparément l'efficacité des traitements neuroprotecteurs et à identifier ceux ciblant plus particulièrement les lésions de la SB.

Notre travail montre la place centrale de l'IRM pour la prise en charge et une meilleure compréhension des AVC ischémiques.



**Le Président de la thèse,**  
*Nom et Prénom du Président*  
*Signature*

*Y. Berner*  


VU :  
**Le Doyen de la Faculté de Médecine**  
Lyon-Est

  
  
**Professeur Jérôme ETIENNE**

VU :  
**Pour Le Président de l'Université**  
**Le Président du Comité de**  
**Coordination des Etudes Médicales**

  
  
**Professeur Jérôme ETIENNE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **19 JUIL. 2016**



## VI. PERSPECTIVES

Le concept de mismatch « diffusion b1000 - diffusion b0 » est original et novateur mais ses éventuelles conditions d'utilisation pratique doivent encore être précisées. Par exemple, la concordance inter-observateur était meilleure pour les AVC ischémiques du territoire profond de l'artère cérébrale moyenne ( $\kappa=0.91$  IC95% [0.81-1.00],  $p<0,001$ ) qu'en cas d'atteinte du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne ( $\kappa=0.77$  IC95% [0.63-0.91],  $p<0,001$ ). L'éventualité de remplacer intégralement la séquence FLAIR par les images b0 lors de la prise en charge initiale ne semble pas d'actualité pour l'instant. En effet, les hypersignaux FLAIR vasculaires reflétant un flux lent ne sont pas visibles en b0, de même qu'un hypersignal des espaces sous-arachnoïdiens en faveur d'une hémorragie méningée (diagnostic différentiel très rare mais crucial). L'intérêt principal de l'étude du b0 serait de conforter le neuroradiologue dans son interprétation en cas de séquence FLAIR non analysable (artéfacts de mouvement par exemple), plutôt que de rallonger l'examen avec une nouvelle acquisition FLAIR.

La validation du mismatch « diffusion b1000 - diffusion b0 » sur une autre cohorte semble nécessaire. Ceci pourrait éventuellement se faire sur la population de l'étude WAKE UP (dont le recrutement est en cours et à laquelle les Hospices Civils de Lyon participent), afin d'évaluer l'applicabilité du mismatch diffusion b1000-diffusion b0 pour la thrombolyse des AVC du réveil. A notre connaissance, une seule autre étude récente a également montré que les valeurs quantitatives médianes de la lésion ischémique sur les images b0s/mm<sup>2</sup> étaient prédictives du temps écoulé depuis le début des symptômes, utilisant également le seuil de 4h30 (116).

Il serait pertinent, aux vues des récentes évolutions dans la prise en charge des AVC ischémiques, d'évaluer l'intérêt du mismatch « diffusion b1000 – diffusion b0 » dans le cadre de la thrombectomie mécanique, dont les délais thérapeutiques admis sont plus larges (6h versus 4h30), mais avec le risque d'avoir des valeurs de sensibilité et de VPN plus faibles. En effet, environ 30% des patients de notre étude admis dans les 4h30 après le début des symptômes avaient déjà des lésions visibles en b0 et FLAIR.

Enfin, il semble intéressant d'évaluer le lien éventuel entre le statut de la circulation collatérale et la visibilité de la lésion en b0 et/ou en FLAIR, qui reste encore

débatu (117,118). En effet, en cas d'occlusion artérielle, une suppléance est possible via le réseau collatéral, composé d'anastomoses corticales leptoméningées, permettant de maintenir la viabilité de certaines zones cérébrales. Les notions de mismatch « diffusion – perfusion » et de circulation collatérale sont étroitement liées, et la défaillance du flux collatéral est associée à l'expansion de la zone de nécrose (119). Malheureusement, en IRM, le réseau collatéral ne peut être estimé que de façon indirecte, en particulier grâce à la séquence de perfusion, l'évaluation de référence étant classiquement réalisée en angiographie (120).

Concernant l'évolution préférentielle des lésions au sein de la substance blanche, la validation de nos résultats sur une autre cohorte de patients semble toujours nécessaire mais difficilement réalisable, du fait des difficultés à obtenir une séquence T1 propre à chaque patient, ce qui a fait l'originalité de notre étude.

Le devenir des lésions ischémiques résulte de divers facteurs, que nous n'avons pas pu intégrer dans cette étude. Outre la recanalisation et la taille des lésions, la topographie semble également importante à prendre en compte (121).

Le suivi de l'évolution des lésions ischémiques, particulièrement en IRM, est central pour l'évaluation de traitements potentiellement neuroprotecteurs. Le développement de ces traitements, qui visent à limiter la cascade inflammatoire post-ischémique, occupe une place centrale en recherche neurovasculaire : de nombreuses thérapeutiques ont été testées, mais peu d'entre elles ont réellement montré une efficacité (122). Avec l'avènement de la thrombectomie, il existe un risque accru de lésions d'ischémie reperfusion (123), et l'évaluation de l'extension relative des lésions au sein de la SB ou de la SG devrait garder son intérêt dans ce contexte.

Il serait intéressant également de pouvoir confronter l'évolution de la pénombre ischémique définie par l'imagerie de référence TEP avec le mismatch diffusion-perfusion en IRM. Cela pourrait être possible, bien que ne pouvant s'envisager que dans le cadre de la recherche, grâce à l'arrivée de machines hybrides TEP-IRM (dont une au CERMEP de Bron).

## VII. REFERENCES

1. HAS Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) : Recommandations 2009 [En ligne]. 2009 [consulté le 13 août 2014]. Disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc\\_prise\\_en\\_charge\\_precoce\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf)
2. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R and Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. European Heart Network, Brussels, Belgium; 2008. 124p.
3. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–69.
4. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–6.
5. Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(3):462–5.
6. Oppenheim C, Naggara O, Arquizan C, Brami-Zylberberg F, Mas J-L, Meder J-F, et al. Imagerie de l'ischémie cérébrale dans les premières heures : IRM. *J Radiol*. 2005;86(9):1069–78.
7. Tisserand M, Naggara O, Legrand L, Mellerio C, Edjlali M, Lion S, et al. Patient candidat à la thrombolyse : l'IRM est indispensable. *J Radiol Diagnostique Interv*. 2014;95(12):1120–9.
8. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1405–6.
9. 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. *New Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–30.
11. Campbell BC V, 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*. 2015;372(11):1009–18.
12. 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*. 2015;372(24):1–11.
13. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–95.
14. Warach SJ, Luby M, Albers GW, Bammer R, Bivard A, Campbell BCV, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap III Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials. *Stroke*. 2016;47(5):1389–98.
15. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016;11(1):134–47.
16. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. *Stroke*. 2008;39(3):924–8.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
19. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: Clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. *Front Neurol*. 2014;5(March):1–7.
20. Thomalla G, Fiebach JB, Ostergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014;9(6):829–36.
21. del Zoppo G, Poeck K, Pessin M, Wolpert S, Furlan A, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32(1):78–86.
22. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, et al. Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology*. 2004;46(11):883–7.
23. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507.
24. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
25. Serena J, Davalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: looking for a more rational

- management. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(2):128–33.
26. Nadeau JO, Fang J, Kapral MK, Silver FL, Hill MD. Outcome after stroke upon awakening. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(2):232–6.
  27. Fung SH, Roccatagliata L, Gonzalez RG, Schaefer PW. MR diffusion imaging in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21(2):345–77, xi.
  28. Cihangiroglu M, Citci B, Kilickesmez O, Firat Z, Karlıkaya G, Uluğ AM, et al. The utility of high b-value DWI in evaluation of ischemic stroke at 3T. *Eur J Radiol.* 2011;78(1):75–81.
  29. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird a E, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(6):1061–6.
  30. Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen a. G, Wang B, Copen W a., Budzik R, et al. Time Course of Lesion Development in Patients With Acute Stroke : Serial Diffusion- and Hemodynamic-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke.* 1998;29(11):2268–76.
  31. Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P, Wackenheim A. *Comprendre l'IRM: Manuel d'auto-apprentissage 7ème édition.* Elsevier Masson; 2011. 389 p.
  32. Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental Regional Cerebral Ischemia in the. *Stroke.* 1977;8:71–6.
  33. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging.* 2004;14(1):42–8.
  34. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology.* 1997;39(6):406–10.
  35. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke.* 1996;27(7):1187–91.
  36. Siemonsen S, Mouridsen K, Holst B, Ries T, Finsterbusch J, Thomalla G, et al. Quantitative T2 values predict time from symptom onset in acute stroke patients. *Stroke.* 2009;40(5):1612–6.
  37. 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.* 2011;10(11):978–86.
  38. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Mas J, Oppenheim C. MR Imaging Helps Predict Time from Symptom Onset in Patients with Acute Stroke : Implications for Patients with Unknown Onset Time. *Radiology.* 2010;257(3):782–92.
  39. Gaudinski MR, Henning EC, Miracle A, Luby M, Warach S, Latour LL. Establishing final infarct volume: stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke.* 2008;39(10):2765–8.
  40. Neumann AB, Jonsdottir KY, Mouridsen K, Hjort N, Gyldensted C, Bizzi A, et al. Interrater agreement for final infarct mri lesion delineation. *Stroke.* 2009;40(12):3768–71.
  41. Gauvrit J, Leclerc X, Leys D, Pruvo J. Phase sub-aiguë de l'ischémie cérébrale : apport de l'IRM. *J Radiol.* 2003;84:121–9.
  42. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(3):423–9.
  43. Alexander JA, Sheppard S, Davis PC, Salverda P. Adult cerebrovascular disease: Role of modified rapid fluid-attenuated inversion-recovery sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(8):1507–13.
  44. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol.* 2009;65(6):724–32.
  45. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci.* 2010;293(1-2):39–44.
  46. Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: A reliable tissue clock? *Stroke.* 2010;41(2):250–5.
  47. Song SS, Latour LL, Ritter CH, Wu O, Tighiouart M, Hernandez DA, et al. A pragmatic approach using magnetic resonance imaging to treat ischemic strokes of unknown onset time in a thrombolytic trial. *Stroke.* 2012;43(9):2331–5.
  48. Emeriau S, Serre I, Toubas O, Pombourcq F, Oppenheim C, Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke.* 2013;44(6):1647–51.
  49. Aoki J, Kimura K, Shibasaki K, Sakamoto Y. Negative fluid-attenuated inversion recovery-based intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis.* 2013;3(1):35–45.
  50. Cho AH, Sohn S Il, Han MK, Lee DH, Kim JS, Choi CG, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke: A preliminary report. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(6):572–9.

51. Kang DW, Sohn S II, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): A prospective multicenter study. *Stroke*. 2012;43(12):3278–83.
52. Wu O, Song SS, Copen WA, Yoo AJ, Ford AL, Hsia A, et al. Expanding Opportunities for Intravenous Alteplase Treatment of Patients With Unwitnessed Acute Stroke Using MRI -based Patient Selection: Imaging Results of the MR WITNESS Multicenter Trial (NCT01282242). *International Stroke Conference 2016 Late-breaking Science Oral Abstract II*. 2016.
53. 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*. 2016;11(2):260–7.
54. Ziegler A, Ebinger M, Fiebich JB, Audebert HJ, Leistner S. Judgment of FLAIR signal change in DWI-FLAIR mismatch determination is a challenge to clinicians. *Journal of neurology*. 2012;259(5):971–3.
55. Galinovic I, Puig J, Neeb L, Guibernau J, Kemmling A, Siemonsen S, et al. Visual and region of interest-based inter-rater agreement in the assessment of the diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch. *Stroke*. 2014;45(4):1170–2.
56. Cheng B, Brinkmann M, Forkert ND, Treszl A, Ebinger M, Köhrmann M, et al. Quantitative measurements of relative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal intensities in acute stroke for the prediction of time from symptom onset. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:76–84.
57. Nael K, Khan R, Choudhary G, Meshksar A, Villablanca P, Tay J, et al. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: Pushing the boundaries. *Stroke*. 2014;45(7):1985–91.
58. Lin Z, Guo Z, Qiu L, Yang W, Lin M. The applied research of MRI with ASSET-EPI-FLAIR combined with 3D TOF MRA sequences in the assessment of patients with acute cerebral infarction. *Acta radiol*. 2016;Epub ahead of print.
59. Cho T, Pialat J, Hermier M, Derex L, Nighoghossian N. Imagerie par résonance magnétique multimodale dans la prise en charge en urgence des accidents ischémiques cérébraux. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Neurologie*. Paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p.17–046 – B – 80.
60. Heiss W-D. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(4):307–20.
61. Daumas-Duport B, Auffray-Calvier E, Guillon B, Gilly ADK, Desal H. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Radiodiagnostic*. Paris: Elsevier Masson SAS. 2008. p. 31–642 – B – 10.
62. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(4):193–201.
63. Baron J. Perfusion Thresholds in Human Cerebral Ischemia: Historical Perspective and Therapeutic Implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(suppl 1):2–8.
64. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(11):2729–35.
65. Simon JE, Bristow MS, Lu H, Lauzon ML, Brown R a, Manjón J V, et al. A novel method to derive separate gray and white matter cerebral blood flow measures from MR imaging of acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(9):1236–43.
66. Hawkins R, Hass WK, Ransohoff J. Measurement of regional brain glucose utilization in vivo using [2-(14)C] glucose. *Stroke*. 1979;10(6):690–703.
67. Helenius J, Perkiö J, Soinnie L, Østergaard L, Carano R, Salonen O, et al. Cerebral hemodynamics in a healthy population measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Acta radiol*. 2003;44(5):538–46.
68. Powers W, Grubb RJ, Raichle M. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*. 1984;16(5):546–52.
69. Falcao ALE, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. 2004;56(5):695–701.
70. Dohmen C, Kumura E, Rosner G, Heiss WD, Graf R. Adenosine in relation to calcium homeostasis: comparison between gray and white matter ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(5):503–10.
71. Meng S, Qiao M, Scobie K, Tomanek B, Tuor UI. Evolution of Magnetic Resonance Imaging Changes Associated with Cerebral Hypoxia-Ischemia and a Relatively Selective White Matter Injury in Neonatal Rats. *Pediatr Res*. 2006;59(4 Part 1):554–9.
72. Zammit C, Muscat R, di Giovanni G, Pierucci M, Valentino M. Vulnerability of white matter to ischemia varies during development. *Malta Med J*. 2011;23(3).
73. Baltan S, Besancon EF, Mbow B, Ye Z, Hamner M a, Ransom BR. White matter vulnerability to ischemic injury increases with age because of enhanced excitotoxicity. *J Neurosci*. 2008;28(6):1479–89.
74. Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH. Differential Regional Vulnerability in Transient Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*. 1982;13(3):339–46.
75. Bristow MS, Simon JE, Brown R a, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, et al. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow*

- Metab. 2005;25(10):1280–7.
76. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, et al. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006;37(5):1211–6.
  77. Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, et al. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005;36(10):2132–7.
  78. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1206–12.
  79. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47(4):462–9.
  80. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, Knab R, Bezold M Von, Weiller C, et al. Severe ADC Decreases Do Not Predict Irreversible Tissue Damage In Humans. *Stroke*. 2002;33:79–86.
  81. Chemmanam T, Campbell BC V, Christensen S, Nagakane Y, Desmond PM, Bladin CF, et al. Ischemic diffusion lesion reversal is uncommon and rarely alters perfusion-diffusion mismatch. *Neurology*. 2010;75(12):1040–7.
  82. Campbell BC V, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(1):50–6.
  83. Labeyrie M-A, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas J-L, Meder J-F, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43(11):2986–91.
  84. Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie M-A, et al. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke*. 2014;45(4):1167–9.
  85. Calamante F, Thomas D, Pell G, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(7):701–35.
  86. Ostergaard L, Weisskoff R, Chesler D, Gyldensted C, Rosen B. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):715–25.
  87. Ostergaard L, Sorensen A, Kwong K, Weisskoff R, Gyldensted C, Rosen B. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):726–36.
  88. Baird A, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(6):583–609.
  89. Forkert N, Kaesemann P, Treszl A, Siemonsen S, Cheng B, Handels H, et al. Comparison of 10 TTP and Tmax estimation techniques for MR perfusion-diffusion mismatch quantification in acute stroke. *AJNR, Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1697–703.
  90. Ostergaard L, Jónsdóttir KY, Mouridsen K. Predicting tissue outcome in stroke: new approaches. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(1):54–9.
  91. Grandin C, Duprez T, Smith A, Oppenheim C, Peeters A, Robert A, et al. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology*. 2002;223(2):361–70.
  92. Thijs VN, Somford DM, Bammer R, Robberecht W, Moseley ME, Albers GW. Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging. *Stroke*. 2004;35(1):94–8.
  93. Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(6):710–7.
  94. Davis SM, Donnan G a, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299–309.
  95. Christensen S, Mouridsen K, Wu O, Hjort N, Karstoft H, Thomalla G, et al. Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke*. 2009;40(6):2055–61.
  96. Chen F, Ni Y-C. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol*. 2012;4(3):63–74.
  97. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009;40(2):469–75.
  98. Campbell BC V, Macrae IM. Translational perspectives on perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(2):153–62.
  99. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508–17.
  100. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt F-G, Hesselmann V, Thiel a, Dohmen C, et al. Which time-to-peak

- threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(12):2843–7.
101. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. Magnetic Resonance Imaging Profile and Response to Endovascular Reperfusion: Results of the DEFUSE 2 Prospective Cohort Study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):860–7.
  102. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke*. 2007;38(12):3158–64.
  103. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol*. 2009;61(6):321–30.
  104. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC V, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*. 2012;7(1):74–80.
  105. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt F-G, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(5):980–5.
  106. Campbell BC V, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke*. 2014;9(1):126–32.
  107. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782–90.
  108. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1):45–57.
  109. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56(3):907–22.
  110. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6 Pt 1):805–21.
  111. Cocosco CA, Zijdenbos AP, Evans AC. A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. *Med Image Anal*. 2003;7(4):513–27.
  112. Mietchen D, Gaser C. Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. *Front Neuroinform*. 2009;3:25.
  113. Lecoeur J, Barillot C. Segmentation d’images cérébrales : État de l’art. Rapport de Recherche N° 6306-version 3. INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique) Rennes. 2007 [consulté le 6 janvier 2014]. Disponible: <http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/25/68/43/PDF/RR-6306.pdf>.
  114. Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage*. 2011;54(1):313–27.
  115. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(10):2458–71.
  116. Emeriau S, Benaïssa A, Toubas O, Pombourcq F, Pierot L. Can MRI quantification help evaluate stroke age? *J Neuroradiol*. 2016;43(2):155–62.
  117. Wouters A, Dupont P, Christensen S, Norrving B, Laage R, Thomalla G, et al. Association between time from stroke onset and fluid-attenuated inversion recovery lesion intensity is modified by status of collateral circulation. *Stroke*. 2016;47(4):1018–22.
  118. Cheng B, Rosenkranz M, Krutzelmann A, Fiehler J, Forkert ND, Gerloff C, et al. The extent of perfusion deficit does not relate to the visibility of acute ischemic lesions on fluid-attenuated inversion recovery imaging. *J Neuroimaging*. 2013;23(2):215–8.
  119. Campbell BC V, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(8):1168–72.
  120. McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic Review of Methods for Assessing Leptomeningeal Collateral Flow. *AJNR*. 2012;33:576–82.
  121. Rosso C, Samson Y. The ischemic penumbra: the location rather than the volume of recovery determines outcome. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):35–41.
  122. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. *ISRN Neurol*. 2014;2014:515716.
  123. Nighoghossian N, Ovize M, Mewton N, Ong E, Cho T-H. Cyclosporine A, a Potential Therapy of Ischemic Reperfusion Injury. A Common History for Heart and Brain. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5-6):309–18.

---

**BERNER Lise-Prune**

**Apport de l'IRM dans les Accidents Vasculaires Cérébraux ischémiques pour identifier les patients à moins de 4h30 du début des symptômes et suivre l'évolution des lésions au sein de la substance blanche et de la substance grise**

Th. Med : Lyon 2016 n° ...

---

**RESUME**

**Introduction :** L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen le plus performant pour la détection précoce et le suivi des lésions lors d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique. A partir d'une cohorte Européenne et multicentrique (I-KNOW), notre travail a porté sur deux problématiques.

**1. Objectif :** Les AVC ischémiques d'horaire inconnu ne sont pas éligibles au traitement thrombolytique intraveineux. Nous avons comparé un mismatch « diffusion b1000-diffusion b0 » au mismatch « diffusion-FLAIR » de référence pour l'identification des patients à moins de 4h30 du début des symptômes. **Matériel et Méthodes :** 112 patients, dont 85 présentaient un AVC depuis moins de 4h30, ont été inclus. Deux lecteurs indépendants ont évalué la visibilité des lésions ischémiques en FLAIR et en diffusion à  $b=0s/mm^2$ . **Résultats :** Le mismatch b1000 - b0 identifiait les patients à moins de 4h30 du début des symptômes avec une sensibilité de 72,9% (IC95% [63,5-82,4]), une spécificité de 70,4% (IC95% [53,2-87,6]), une VPP de 88,6% (IC95% [81,1-96,0]) et une VPN de 45,2% (IC95% [30,2-60,3]). Les performances diagnostiques des mismatch b1000-b0 et diffusion-FLAIR étaient globalement superposables, en particulier pour la VPP (88,6% vs 87,2% respectivement). **Conclusion:** Le mismatch b1000 - b0 identifie les patients à moins de 4h30 du début des symptômes avec une bonne VPP et pourrait être considéré comme une alternative au mismatch diffusion-FLAIR dans certaines conditions

**2. Objectif :** La substance blanche (SB) et la substance grise (SG) n'ont pas la même sensibilité à l'ischémie. Nous avons comparé l'évolution des lésions ischémiques dans la SB et la SG, en nous basant sur une segmentation tissulaire individuelle. **Matériel et Méthodes :** 50 patients, avec un mismatch diffusion-perfusion  $>1,2$  et une séquence T1 disponible pour la segmentation, ont été inclus. Six compartiments lésionnels étaient définis : lésion initiale en diffusion ( $b=1000s/mm^2$ ), mismatch initial diffusion-perfusion ( $T_{max}>4s$ , diffusion négative), lésion finale à un mois en FLAIR, croissance lésionnelle (entre les lésions initiale et finale), anomalies réversibles en diffusion (ARD) et mismatch sauvé. La SB et la SG furent segmentées sur les images T1 natives pour chaque patient. **Résultats :** Les pourcentages médians de SB étaient significativement plus importants que ceux de SG dans les compartiments lésionnels suivants : mismatch initial (52,5% vs 47,5%,  $p=0,003$ ), croissance lésionnelle (58,9% vs 41,2%,  $p<0,001$ ) et lésion finale 56,7% vs 43,3%,  $p<0,001$ ). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les pourcentages de SB et de SG dans les trois autres compartiments lésionnels. **Conclusion:** L'extension des lésions ischémiques semble se faire préférentiellement aux dépens de la SB.

---

**MOTS CLES :** Accident Vasculaire Cérébral ischémique, Imagerie par Résonance Magnétique, IRM de diffusion, IRM de perfusion, AVC d'horaire inconnu, substance grise et substance blanche

---

**JURY :**

<b>Président :</b>	Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE
<b>Membres :</b>	Monsieur le Professeur Norbert NIGHOGHOSSIAN
	Monsieur le Professeur Philippe DOUEK
	Monsieur le Professeur François COTTON
	Monsieur le Docteur Roberto RIVA

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 7 octobre 2016

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 283 rue de Créqui - 69007 Lyon - France  
liseprune@hotmail.com