

Imagerie de perfusion en phase aiguë de l'AVC

Dr CARLO W. CEREDA^{a,b}, Prs PATRIK MICHEL^b, KARL-OLOF LOVBLAD^c et Dr EMMANUEL CARRERA^d

Rev Med Suisse 2017; 13: 890-3

L'imagerie multimodale en phase aiguë de l'AVC inclut une séquence structurelle, une séquence de perfusion ainsi qu'une imagerie des vaisseaux précérébraux et intracrâniens. L'imagerie de perfusion permet de distinguer le tissu cérébral hypoperfuté pouvant être potentiellement sauvé (pénombre ischémique) du tissu définitivement mort (cœur ischémique). Dans la fenêtre de temps de traitement habituelle (< 6 heures), l'imagerie de perfusion n'a pas encore prouvé son bénéfice pour sélectionner les patients en vue d'une thérapie aiguë (intraveineuse ou intra-artérielle). Cependant, le bénéfice de ces thérapies est plus élevé chez les patients présentant une pénombre importante et un petit cœur ischémique (*target mismatch*). Dans le futur, l'imagerie multimodale pourrait être utile pour sélectionner les patients au-delà de la fenêtre de traitement habituelle.

Perfusion imaging of acute ischemic stroke

Multi-modal imaging in acute ischemic stroke includes structural imaging, perfusion imaging and angiographic assessment of brain arteries. Perfusion imaging discriminates brain tissue that is critically hypoperfused but salvageable (ischemic penumbra) from irreversibly injured tissue (ischemic core). In acute reperfusion therapies (intravenous or endovascular), patients who have substantial penumbra and a small core (target mismatch pattern) are most likely to have a good clinical outcome. Patient selection based on multi-modal imaging is not proven mandatory for acute treatment in patients admitted within the established time-window. Multi-modal image-based patient selection may be promising tool to identify candidates for acute treatment beyond the established time-window.

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique représente une urgence thérapeutique. Différentes thérapies sont disponibles en phase aiguë visant la recanalisation du vaisseau responsable de l'ischémie. En effet, les traitements par voie intraveineuse (thrombolyse intraveineuse) et endovasculaires (thrombectomie par *stent retriever*, thromboaspiration) permettent d'améliorer le pronostic fonctionnel à long terme des patients.^{1,2}

La neuro-imagerie multimodale en urgence (CT ou IRM avec séquences angiographiques et de perfusion) constitue un élément fondamental du diagnostic et du traitement des AVC

ischémiques.³ En phase aiguë de l'AVC, l'intégration de l'évaluation clinique et des informations obtenues par la neuro-imagerie peut améliorer de manière significative la sélection des patients candidats pour une thérapie visant à la reperfusion du tissu cérébral.

Le but de cet article est de présenter les concepts de base de l'imagerie de perfusion en phase aiguë et ses implications cliniques dans la prise en charge des AVC.

PÉNOMBRE ET CŒUR ISCHÉMIQUE

En phase aiguë, l'objectif principal des thérapies est de recanaliser l'artère occluse et de restaurer ainsi le flux sanguin dans le parenchyme cérébral souffrant d'hypoperfusion (*tissu à risque*); ceci avant que ces zones ne soient irréversiblement endommagées (*infarctus établi*, *cœur ischémique*).⁴ Si les zones du cerveau à risque d'infarctissement sont reperfusées suffisamment tôt, les chances de récupération fonctionnelle chez les patients augmentent de façon significative.⁵ Les études expérimentales montrent que le seuil d'hypoperfusion au-dessous duquel le tissu cérébral va se nécroser (*cœur ischémique*) est de 5-12 ml/100 g/min.⁶ Entre 14 et 22 ml/100 g/min, l'activité électrique est par contre encore maintenue.⁷ Le tissu est considéré dysfonctionnel mais comme pouvant encore être sauvé.⁸ Le terme de *pénombre ischémique* est utilisé pour décrire la région cérébrale souffrant d'hypoperfusion (5-22 ml/100 g/min), qui est condamnée à mourir si une perfusion cérébrale n'est pas rapidement restaurée.⁶

NEURO-IMAGERIE MULTIMODALE AVEC SÉQUENCES DE PERFUSION (CT ET IRM)

La neuro-imagerie multimodale en phase aiguë de l'AVC a un rôle fondamental pour:

- exclure la présence d'un AVC hémorragique (CT, IRM).
- Confirmer la présence d'une ischémie cérébrale. La visualisation d'une ischémie aiguë est plus difficile sur un CT natif qu'avec l'IRM. A ce sujet, les séquences de diffusion (DWI) en IRM sont supérieures au CT natif en termes de sensibilité et spécificité et permettent d'évaluer la présence d'une ischémie cérébrale dans les premières minutes après l'AVC.
- Localiser, avec les *séquences angiographiques* (*angio-CT*, *angio-IRM*), le site d'occlusion ou de sténose artérielle extra ou intracérébrale. Ceci permet d'orienter le choix thérapeutique, surtout en ce qui concerne le traitement endovasculaire. Le CT et l'angio-IRM des troncs supra-aortiques sont deux techniques avec une résolution et des performances globalement équivalentes.⁹

^a Stroke center, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, 6900 Lugano, ^b Stroke center, Service de neurologie, CHUV, 1011 Lausanne,

^c Service de neuroradiologie, ^d Stroke center, Service de neurologie, HUG, 1211 Genève 14

carlo.cereda@eoc.ch | emmanuel.carrera@hcuge.ch

- Donner des informations indicatives sur l'état du parenchyme cérébral ischémique, notamment avec les séquences de perfusion.

L'imagerie de perfusion a été conçue pour visualiser, discriminer et quantifier in vivo, chez l'homme, la présence de pénombre et de cœur ischémique en temps réel dans la phase aiguë de l'AVC.¹⁰ L'imagerie de perfusion se réfère principalement à la perfusion du tissu cérébral au niveau des vaisseaux capillaires. Elle est une approximation de la viabilité du tissu cérébral. L'imagerie de perfusion par IRM ou CT – les techniques les plus fréquemment utilisées chez l'homme – se base principalement sur le concept d'une quantification du passage du bolus de produit de contraste (*bolus tracking perfusion imaging*). Le passage du produit de contraste est mesuré de façon dynamique; les mesures principalement utilisées pour quantifier la perfusion cérébrale sont le mean transit time (MTT), le cerebral blood volume (CBV), le relative cerebral blood flow (rCBF), le time to peak (TTP) et le time-to-maximum of the tissue residual function (T-max). Ces paramètres sont ensuite analysés par des logiciels dédiés qui produisent automatiquement des «cartes de perfusion» permettant la visualisation des zones cérébrales touchées en discriminant les zones de pénombre et de cœur ischémique.¹¹⁻¹⁵

La sensibilité et la spécificité des techniques d'IRM et de CT de perfusion semblent être similaires lorsqu'il s'agit d'identifier la pénombre ischémique.¹⁶ Différents paramètres sont utilisés pour étudier et quantifier le tissu à risque. La littérature plus récente indique que le parenchyme cérébral avec un T-max \geq que 6 secondes correspond le plus précisément au tissu à risque.⁵

Le processus de démarcation du cœur ischémique est par contre différent entre l'IRM et le CT de perfusion. En IRM, le cœur ischémique est le mieux représenté par la lésion visible en DWI. Avec le CT de perfusion, la démarcation du cœur ischémique doit se baser sur des paramètres de perfusion spécifiques qui représentent la meilleure approximation (*surrogate*) du tissu infarcté. Il est démontré que si on définit le cœur ischémique comme le tissu ischémique hypoperfusé de plus de 30% par rapport au côté sain, le CT de perfusion est capable de détecter avec précision le cœur ischémique par comparaison avec l'IRM de diffusion.^{13,14} En phase aiguë, pour faciliter l'évaluation de ces paramètres (parfois complexes) de perfusion (CT/IRM) et afin également d'éviter toute subjectivité (biais par *Eyeballing*), des logiciels dédiés et validés peuvent fournir aux cliniciens des mesures de volume de pénombre et du cœur ischémique de façon automatisée.¹⁷

IMAGERIE DE PERFUSION: IMPLICATIONS CLINIQUES

Hypothèse du mismatch

On utilise le terme de *mismatch* lorsqu'on observe une discordance significative entre le volume de tissu à risque pouvant encore potentiellement être sauvé (pénombre) et le volume de tissu cérébral considéré comme déjà infarcté. On parle de *target mismatch* quand le mismatch est quantifié comme substantiel en faveur du tissu à sauver (par exemple lorsque le rapport entre les volumes de pénombre/cœur ischémique

est $> 1,8$).^{18,19} Les patients qui, en phase aiguë d'un AVC, présentent un pattern de *target mismatch* (figure 1) ont plus de chances de bénéficier de la reperfusion, sont d'excellents candidats à une thérapie endovasculaire et présentent un meilleur pronostic clinique.^{5,18,20}

On parle par contre de profil radiologique *malin* quand il n'y a pas de *mismatch* (entre le volume de pénombre et de cœur ischémique) et quand le volume du cœur ischémique est important (de l'ordre de > 55 ml (CTP) et 70 ml (IRM de perfusion), selon les définitions)²¹⁻²³ (figure 2). Les patients avec un pattern *malin* ont un mauvais pronostic et bénéficient moins d'une reperfusion cérébrale.^{5,21,22} Le degré exact du bénéfice d'un traitement endovasculaire dans ces situations est malgré tout encore incertain et reste un sujet d'étude.

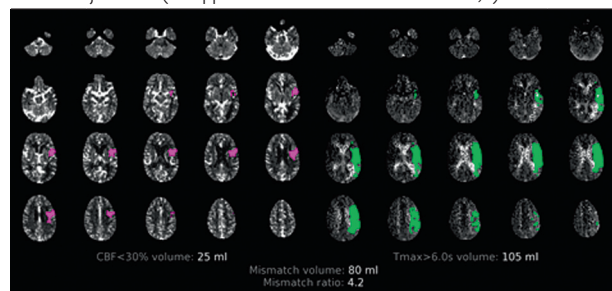
Le facteur «temps» peut être relatif?

Toute forme de thérapie de recanalisation cérébrovasculaire en phase aiguë doit être la plus rapide possible, puisque l'intervalle de temps jusqu'à la reperfusion est un facteur pronostique très solide pour une issue clinique favorable.²⁴

Après une occlusion artérielle, le volume de pénombre ischémique a tendance à diminuer progressivement avec le temps

	FIG 1	Exemple clinique d'un patient avec un pattern de target mismatch	
--	--------------	---	--

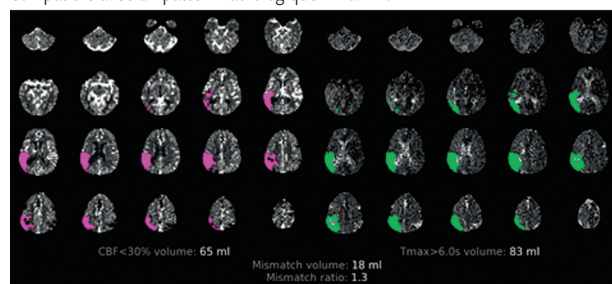
Cet état est visible et quantifiable au CT de perfusion. On observe une discordance significative entre le volume de tissu à risque pouvant encore potentiellement être sauvé (pénombre) et le volume de tissu cérébral considéré comme déjà infarcté (le rapport entre les deux volumes est $> 1,8$).



(Software d'analyse: RAPID, ISchemaView, Stanford, Etats-Unis).

	FIG 2	Exemple d'un CT de perfusion qui ne montre pas de target mismatch	
--	--------------	--	--

On n'observe pas de discordance significative entre le volume de tissu cérébral considéré comme déjà infarcté et le volume de tissu à risque potentiellement réversible (pénombre). Le rapport entre les deux volumes est $< 1,8$. Le volume du cœur ischémique mesuré par le CT de perfusion est > 55 ml, résultat compatible avec un pattern radiologique «malin».



(Software d'analyse: RAPID, ISchemaView, Stanford, Etats-Unis).

(avec par conséquent une expansion du cœur ischémique). Le temps seul n'est pas l'indicateur unique de la présence de tissu cérébral encore à sauver. Ceci est dû à l'évolution différente des lésions ischémiques entre individus: chez certains patients, la pénombre ischémique peut rapidement progresser vers un infarctus constitué, alors que chez d'autres sujets, cette progression peut être beaucoup plus lente et le volume du tissu de pénombre reste «plus stable» au cours du temps.¹⁰ Le facteur le plus important influençant cette différence inter-individu est probablement la qualité des vaisseaux collatéraux intracérébraux.²⁵ Après un AVC, la présence de pénombre peut être documentée au-delà de 12 heures du début des symptômes.²⁶ Pour cette raison, l'imagerie de perfusion est considérée comme étant de plus en plus utile pour documenter la présence d'un pattern de *mismatch* chez les patients qui se présentent après les «temps standards» de traitement (4,5 heures après le début des symptômes pour la thrombolyse IV, 6 heures pour la thérapie endovasculaire). Actuellement, l'imagerie de perfusion est déjà utilisée dans des protocoles cliniques pour sélectionner des patients pour un traitement aigu au-delà de la fenêtre temporelle usuelle.²⁷

L'imagerie de perfusion: une aide à la sélection des patients pour une thérapie de reperfusion cérébrovasculaire

L'évidence clinique du bénéfice de la *thrombolyse intraveineuse* (IVT) est basée, dans la plupart des études, sur une sélection de patients sans l'aide d'imagerie de perfusion. Dans ce contexte, dans la fenêtre horaire usuelle pour la thrombolyse intraveineuse (0-4,5 heures après la survenue des symptômes), une sélection des patients par imagerie de perfusion n'est pas validée par des études randomisées multicentriques. Certaines études récentes, qui ont essayé de prolonger la fenêtre thérapeutique du traitement intraveineux au-delà de 4,5 heures à l'aide de l'imagerie de perfusion, ont été négatives.²⁸ Le discours semble être plus prometteur pour les AVC dont le moment de survenue est inconnu (par exemple, pendant le sommeil – wake-up stroke). Une étude préliminaire réalisée au CHUV a démontré que le CT de perfusion peut correctement sélectionner les patients pour lesquels l'IVT semble être sûre,²⁹ mais ces résultats n'ont pas encore été confirmés par des études à large échelle.

Les thérapies combinées dites de *bridging* (traitement IV suivi d'une thérapie endovasculaire), représentent une nouvelle révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'AVC et leur haute efficacité a été confirmée. Cependant, le traite-

ment endovasculaire seul (qui n'utilise pas de substances thrombolytiques intraveineuses) semble également être prometteur pour traiter les patients avec contre-indication au traitement intraveineux et ceux se présentant en dehors de la fenêtre thérapeutique standard pour la thérapie endovasculaire (6 heures après le début des symptômes).² Les patients candidats à une thérapie de *bridging* ont été sélectionnés sur la base de l'imagerie de perfusion dans les études Swift Prime²² et Extend-IA.²³ Une analyse purement comparative entre le proportion de patients avec issue clinique favorable à 3 mois entre les différentes études fait apparaître un bénéfice supérieur du traitement dans les études sélectionnant les patients par imagerie de perfusion (60% dans Swift Prime et 71% dans Extend-IA, vs 33% dans MR CLEAN et 44% dans REVASCAT). Dans les limites de cette comparaison, ces résultats suggèrent que l'imagerie de perfusion aura une place de plus en plus importante dans l'optimisation de la sélection des patients pour les traitements endovasculaires.³⁰

CONCLUSION

La thérapie endovasculaire est un traitement très prometteur chez les patients souffrant d'AVC qui, pour une raison ou une autre, se présentent au-delà de la fenêtre temporelle standard (6 heures) si l'on confirme la présence d'un profil de *target mismatch*. Ces résultats prometteurs ouvrent de nouveaux horizons dans l'utilisation de l'imagerie de perfusion comme instrument diagnostique capable de mieux identifier les patients et de permettre ainsi l'utilisation plus ciblée de traitements efficaces. De nombreuses études multicentriques sont en cours afin de mieux définir l'utilité et le rôle de l'imagerie de perfusion dans l'AVC aigu.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pénombre ischémique représente le tissu cérébral ischémique pouvant échapper à la nécrose s'il est reperfusé suffisamment tôt
- L'imagerie de perfusion pourrait permettre, à l'avenir, de sélectionner les patients pour un traitement aigu, même au-delà de la fenêtre thérapeutique habituelle

1 ** Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.

2 ** Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.

3 * Lovblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2010;52:175-87.

4 Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:710-22.

5 * Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-7.

6 Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.

7 Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1974;41:310-20.

8 Astrup J, Blennow G, Nilsson B. Effects of reduced cerebral blood flow upon EEG pattern, cerebral extracellular potassium, and energy metabolism in the rat cortex during bicuculline-induced seizures. *Brain Res* 1979;177:115-26.

9 Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 2007;68:694-7.

10 * Baron JC, Marchal G. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999;30:1150-3.

11 Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of

infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37:979-85.

12 Carrera E, Jones PS, Iglesias S, et al. The vascular mean transit time: a surrogate for the penumbra flow threshold? *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1027-35.

13 Cereda CW, Christensen S, Campbell BC, et al. A benchmarking tool to evaluate computer tomography perfusion infarct core predictions against a DWI standard. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1780-9.

14 Campbell BCV, Christensen S, Levi CR,

et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011;42:3435-40.

15 * Lansberg MG, Lee J, Christensen S, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke* 2011;42:1608-14.

16 Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2648-53.

17 Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:1024-37.

18 * Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. The MRA-DWI mismatch identifies

patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke* 2008;39:2491-6.

19 Christensen S, Parsons MW, De Silva DA, et al. Optimal mismatch definitions for detecting treatment response in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(Suppl.2):33.

20 Davis S, Campbell B, Christensen S, et al. Perfusion/diffusion mismatch is valid and should be used for selecting delayed interventions. *Transl Stroke Res* 2012;3:188-97.

21 Inoue M, Mlynash M, Straka M, et al. Patients with the malignant profile within 3 hours of symptom onset have very poor outcomes after intravenous tissue-type plasminogen activator therapy. *Stroke* 2012;43:2494-6.

22 * Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.

23 * Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.

24 * Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-74.

25 * Lansberg MG, Cereda CW, Mlynash M, et al. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology* 2015;85:708-14.

26 Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke* 1996;27:599-606.

27 * Albers GW. Endovascular treatment

for stroke: when does the window for good outcome close? *Lancet Neurol* 2014;13:529-31.

28 Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2015;14:575-84.

29 * Michel P, Ntaios G, Reichhart M, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. *Neuroradiology* 2012;54:579-88.

30 Albers GW. Next big thing: imaging. *International Stroke Conference (ISC)*. Los Angeles, 2016.

* à lire

** à lire absolument

Relève en recherche clinique : nouveau programme de soutien de l'ASSM et de la Fondation Bangerter

Les médecins actifs en recherche clinique sont confrontés à de multiples défis, dont le manque de temps, en particulier pendant leur formation postgraduée, et le manque de ressources pour la réalisation de projets de recherche. Un nouveau programme de soutien propose des améliorations.

Les jeunes chercheuses et chercheurs cliniciens doivent, dans une large mesure, se débrouiller seuls pour acquérir les bases théoriques et pratiques nécessaires à la recherche clinique. Une relève bien formée sur le plan scientifique est pourtant indispensable pour assurer la qualité de la recherche clinique en Suisse. Avec le programme «Relève en recherche clinique», la Fondation Bangerter et l'Académie Suisse des Sciences médicales (ASSM) souhaitent :

- encourager les jeunes médecins à s'engager dans la recherche clinique ;
- accroître la qualité de la recherche clinique en Suisse.

La Fondation Bangerter alloue à cette fin 1 million de francs par an de 2017 à 2020.

Instruments et public cible

Le programme propose un soutien en deux étapes :

- *un soutien individuel* finance du «temps protégé pour la recherche» pour de jeunes cliniciens qui font leurs premiers pas dans la recherche clinique (max. CHF 75 000.– par personne pour 1 à 2 ans, dont deux tiers sous forme de bourse et un tiers sous forme de prêt) ;
- les boursières et boursiers peuvent ensuite demander un subside pour financer un *petit projet de recherche indépendant* (max. CHF 40 000.– par an pour max. 2 ans).

Les médecins actifs en Suisse ayant passé l'examen d'Etat depuis 5 ans au maximum peuvent demander une bourse de débutant. Les boursiers intéressés, ayant passé l'examen d'Etat depuis 8 ans au maximum, peuvent ensuite demander un subside de projet. Un mentor expérimenté garantit un soutien au bénéficiaire pendant toute la durée de la bourse ou du projet. Les boursiers doivent également acquérir des connaissances de base en recherche clinique.

Délai de soumission des requêtes : 30 juin 2017. Tous les détails sous : assm.ch/releve-recherche-clinique

Contact :

Dr Myriam Tapernoux, responsable du ressort Sciences, Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM),
Maison des Académies, 3001 Berne, m.tapernoux@samw.ch