

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Anthony CAVEL
Né le 06/02/1985 à Brou-sur-Chantereine (77)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 2014

TITRE

**Hypersignal FLAIR des accidents vasculaires ischémiques datant de moins de 4h30 :
facteurs de risque et valeur pronostique après thrombolyse.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Daniel ALISON
Membres du jury : Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER
Madame le Docteur Séverine DEBIAIS
Monsieur le Professeur Denis HERBRETEAU
Madame le Docteur Marie-Agnès LAUVIN

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELOLD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ...	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence

	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard.....	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel.....	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie.....	Médecine Générale
-----	--------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique.....	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	O.R.L.
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière

	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie ..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

À Monsieur le Professeur ALISON,

Apprendre à vos côtés a été d'une grande richesse humaine et professionnelle.

Aujourd'hui vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Cette thèse vous témoigne ma gratitude et ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur BRUNEREAU,

Pour votre enseignement, votre disponibilité et votre soutien pour la suite de ma formation.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur COTTIER,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.

Votre rigueur, votre humilité, votre gentillesse sont pour moi des exemples.

C'est une chance d'avoir appris la neuroradiologie à vos côtés.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur DEBIAIS,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci de juger mon travail sur ce sujet qui t'est cher.

Sois assurée de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur HERBRETEAU,

Je connais votre rigueur et vos compétences professionnelles.

Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler avec vous.

Votre présence est un grand honneur.

À Madame le Docteur LAUVIN,

Cela a été un grand honneur d'apprendre à tes côtés pendant ce semestre.

Ce travail fait suite à une question que nous nous sommes posée lors d'un staff.

Je suis content de pouvoir y apporter aujourd'hui quelques réponses.

Sois assurée de ma gratitude.

À Xavier,

Merci de m'avoir aidé et encadré durant ce travail.

J'avais entendu parlé de tes qualités humaines et professionnelles, cela s'est confirmé.

Je te souhaite toute la réussite et le bonheur que tu mérites pour la suite.

Aux équipes des services de radiologie de Tours, d'Orléans et de Blois qui m'ont accueilli et formé et qui m'ont donné envie de poursuivre ma formation auprès d'elles.

À mes parents, votre regard aura été ma motivation durant ces années. Merci pour votre soutien sans faille et votre rigueur qui m'ont poussé jusqu'ici. Votre fierté est aujourd'hui ma plus grande récompense. Je vous aime.

À mes sœurs Dany et Aurélie, pour votre bonne humeur et votre présence indéfectible.

À Pascal, Gaëtan, Antoine, Thomas, pour apporter un peu de soutien masculin dans la famille.

À Chamo, Nono, JB, Sandra, Marie, Diane, pour notre amitié qui résiste aux épreuves des années.

À Mathilde, pour ton soutien sur cette fin d'internat, ton sourire, ta culture débordante.

À Hélène, pour ton amitié, ta festivité, ton goût du voyage, je te dis « bonsoiiiiir ».

À Rebotier, Piera, Chapi, Sarah, mes meilleurs compagnons de glisse.

À Louloute, pour ton écoute, tes dons culinaires, ta petite Anna.

À Amel, Adeline, Alexandra, Aurélie D, pour cette amitié si chère fondée à Porte Madeleine.

À Dalila, la plus tourangelle des parisiennes.

À mes cointernes Céline, Rosy, Camille, Nicolas et ceux que j'oublie, bon courage pour la suite.

À Aurélie R, pour nos soirées improvisées et ton enthousiasme.

Table des matières

Introduction	10
Matériels et méthodes	12
I. Patients	12
II. Protocoles d'imagerie	13
a. IRM initiale avant traitement	13
b. Tomodensitométrie et IRM de contrôle	13
III. Analyse des images	14
IV. Analyse statistique	22
Résultats	23
I. Patients	23
II. Concordance	23
III. Comparaison des groupes	24
Discussion	27
Conclusion	31
Annexes	32
Bibliographie	35

Introduction

Dans les pays occidentaux, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la 1^{ère} cause de handicap physique acquis de l'adulte et la 3^{ème} cause de mortalité. Les AVC ischémiques (AVCi) représentent 80% de l'ensemble des AVC. Un des traitements les plus prometteurs pour l'AVCi est la thrombolyse. Les recommandations internationales pour la thrombolyse intraveineuse excluent les patients dont l'heure du déficit neurologique est inconnue ou supérieure à 4 heures 30 (1–3). Dans 24,1% à 27% des cas l'heure exacte du début de l'ischémie est inconnue car l'accident vasculaire survient durant le sommeil, les symptômes n'étant reconnus qu'au réveil (4–6). Cette situation a amené à rechercher des marqueurs de datation des lésions. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique permet de dater les lésions par l'utilisation de séquences sensibles aux différentes modifications physiopathologiques des tissus à la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux (6–8). La séquence pondérée en diffusion (DWI diffusion-weighted imaging) met en évidence l'altération de la diffusion des molécules d'eau dès la troisième minute de l'ischémie, permettant un diagnostic précoce (9). Les hypersignaux sur la séquence pondérée en FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) apparaissent plus tardivement. Le délai entre le début de l'AVCi et la réalisation de l'IRM est un facteur prédictif de la visualisation des hypersignaux FLAIR (10,11). Cependant la sensibilité et la spécificité de ces hypersignaux pour déterminer les AVCi hyperaigus (< 4 heures 30) sont variables selon les études. Sur les IRM à 1,5 Tesla, un « mismatch » correspondant à un décalage entre un hypersignal sur la séquence de Diffusion et l'absence d'hypersignal sur la séquence FLAIR présente une bonne spécificité (78-85%) et une bonne valeur prédictive positive (83-87%) pour identifier les patients dont le délai de survenue des symptômes est de 3 heures à 4 heures 30 (10,12). Certains auteurs ont donc suggéré que la décision de thrombolyser pouvait se baser sur le critère d'imagerie d'un FLAIR négatif (7). Sur les IRM à 3 Tesla, les conclusions divergent. Deux études menées sur de grands effectifs, de façon prospective pour l'une et rétrospective pour l'autre, ont observé 47% à 51% de FLAIR positif avant 4 heures 30 et 21% à 31% de FLAIR négatif après 4 heures 30 (11,13). Leurs auteurs recommandent donc de ne pas utiliser la séquence FLAIR pour dater les AVCi en raison d'une faible sensibilité (46-55%). La variabilité des hypersignaux FLAIR visualisés à la phase hyperaiguë des AVCi peut être expliquée par les raisons suivantes: un horaire de début des symptômes rapporté par le patient ou la famille

imprécis, une vulnérabilité individuelle à l'ischémie cérébrale variable ou une circulation collatérale de compensation insuffisante. Par ailleurs, l'influence d'un mismatch Diffusion-FLAIR sur la réponse à la thrombolyse des AVCi hyperaigus reste un sujet controversé. Certaines études ont montré que les patients avec un FLAIR positif avaient un risque plus élevé de transformation hémorragique symptomatique (14,15). D'autres ne trouvent pas de différence significative entre les patients FLAIR positif et FLAIR négatif (16,17). Les objectifs de cette étude étaient d'analyser de manière prospective les facteurs de risque des hypersignaux FLAIR visualisés à la phase hyperaiguë des AVCi et leur valeur pronostique sur le devenir des patients après thrombolyse.

Matériels et méthodes

I. Patients

Cette étude prospective observationnelle monocentrique a été menée au CHU de Tours chez les patients hospitalisés en unité neurovasculaire du 1^{er} juin 2012 au 31 juin 2013. Les critères d'inclusion étaient : (1) symptômes bien définis avec une heure du déficit connue rapportée par le patient ou l'entourage ; (2) IRM cérébrale réalisée dans les 4 heures 30 du déficit comportant des séquences de diffusion, de FLAIR, d'écho de gradient T2, SWI et d'angiographie par temps de vol ; (3) une lésion ischémique récente dans le territoire cérébral moyen sur la séquence de diffusion. Initialement, 83 patients ont été inclus. Les patients avec des artéfacts majeurs sur les images FLAIR étaient exclus (n=5; 6%), tout comme ceux avec des lésions ischémiques d'âges différents (n=6; 7,2%) en raison d'une difficulté à rapporter les lésions aux symptômes utilisés pour les dater. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Tours et tous les patients ont donné leur consentement. Les données démographiques (âge, sexe), les facteurs de risque cardiovasculaires, la tension artérielle, la glycémie, le score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) à l'admission, le délai entre le début des symptômes et l'IRM, et l'étiologie de l'AVCi selon la classification Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) étaient notés. Une thrombolyse intraveineuse a été administrée après l'IRM cérébrale. Dans le cadre de l'imagerie de contrôle habituelle de l'unité neurovasculaire, une tomодensitométrie de contrôle était réalisée à J1 afin de rechercher une transformation hémorragique précoce. Une IRM de contrôle était réalisée à J5 \pm 2 jours afin de rechercher une transformation hémorragique plus tardive et comprenait les séquences de Diffusion, FLAIR, d'écho gradient T2 et SWI. Le score NIHSS était noté à J1, J7 et M3. Le score sur l'échelle de RANKIN modifiée était noté à M3.

II. Protocoles d'imagerie

a. IRM initiale avant traitement

Les examens ont été réalisés sur une IRM 3 Tesla (Verio Tim; Siemens AG, Erlangen, Allemagne) partiellement dédiée à la recherche clinique. Les images ont été obtenues chez tous les patients. Le protocole était standardisé et réalisé avec une antenne 12 canaux. Il comprenait des coupes axiales selon les pondérations suivantes :

- FLAIR (TR/TE = 9000 ms/123 ms, TI = 2500 ms, matrice = 205×256 , FOV = 23 cm \times 23 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1.5 mm, 25 coupes couvrant l'ensemble de l'encéphale) ;
- Diffusion (TR/TE = 12600 ms/87 ms, matrice 115 x 128, FOV = 24 x 24 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1,5 mm, 25 coupes couvrant l'ensemble de l'encéphale, avec $b = 0$, $b = 1\,000$ et $b = 3\,000$ s/mm²) ;
- T2* (TR/TE = 488 ms/10 ms, matrice 187 x 256, FOV = 24 x 24 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1,5 mm, 25 coupes) ;
- SWI (TR/TE = 36 ms/18 ms, matrice 192 x 256, FOV = 26,5 x 26,5 cm, épaisseur de coupe 2 mm avec espacement de 0,4 mm, 88 coupes) ;
- 3D temps de vol (TOF) (boîte de 10 cm d'épaisseur positionnée sur le polygone de Willis, TR/TE = 20 ms/3,6 ms; angle de bascule 18°; matrice = 220 x 256, FOV = 18 x 16,3 cm; épaisseur de coupe 0.7 mm sans espacement, 144 coupes), les images d'angio-MR obtenues par temps de vol étaient analysées en MIP grâce à un logiciel de post-traitement ;
- Perfusion (TR/TE = 1750 ms/29 ms, matrice 128 x 128, FOV = 24,5 x 24,5 cm, épaisseur de coupe 4 mm avec espacement de 1 mm, 29 coupes) avec injection de Gadolinium (Multihance, Bracco) puis reconstruction des cartographies du Temps de Transit Moyen (TTM), Volume Sanguin Cérébral relatif (VSCr) et Débit Sanguin Cérébral relatif (DSCr).

b. Tomodensitométrie et IRM de contrôle

La tomodensitométrie non-injectée à J1 a été réalisée chez tous les patients. L'examen était fait sur un scanner Philips Brilliance 40 (120 Kev, 350 mAs, épaisseur de coupe 2 mm, incrément 1 mm, pitch 0,625), Philips Brilliance 64 (120 Kev, 350 mAs, épaisseur de coupe 2 mm, incrément 1 mm, pitch 0,486) ou GE Discovery HD 750 (120 Kev, 250 mAs, épaisseur

de coupe 1,25 mm, incrément 0,625, pitch 0,531). Le patient était positionné en décubitus dorsal, avec une acquisition caudo-craniale.

L'IRM à J5 \pm 2 jours a été réalisée chez 69 patients. Elle comportait des séquences de Diffusion, FLAIR, T2* et SWI. Ces séquences étaient faites sur la même machine et avec les mêmes paramètres que l'IRM initiale. Cet examen n'a pas été réalisé chez 3 patients pour cause de transformation hémorragique massive ayant mené au décès avant J3.

III. Analyse des images

L'analyse des images a été réalisée de manière indépendante par 2 radiologues (un neuroradiologue senior avec 4 ans d'expérience et un junior). En cas de désaccord entre les 2 radiologues, le statut était obtenu par consensus. Les données cliniques étaient connues pour cibler la lésion responsable des symptômes et pour s'assurer que le délai entre le début des symptômes et la réalisation de l'IRM corresponde bien à l'âge de la lésion. Celle-ci était identifiée par un hypersignal sur la séquence de Diffusion et par une restriction de la diffusion sur la cartographie d'ADC. Sur la séquence FLAIR, les patients dont la lésion ne présentait pas d'hypersignal appartenaient au groupe FLAIR négatif et les patients dont la lésion présentait un hypersignal appartenaient au groupe FLAIR positif. Cet hypersignal était subtil (hypersignal discret par rapport au parenchyme adjacent et en comparaison avec le côté controlatéral) ou évident (hypersignal franc par rapport au parenchyme adjacent) (*figure 1*).

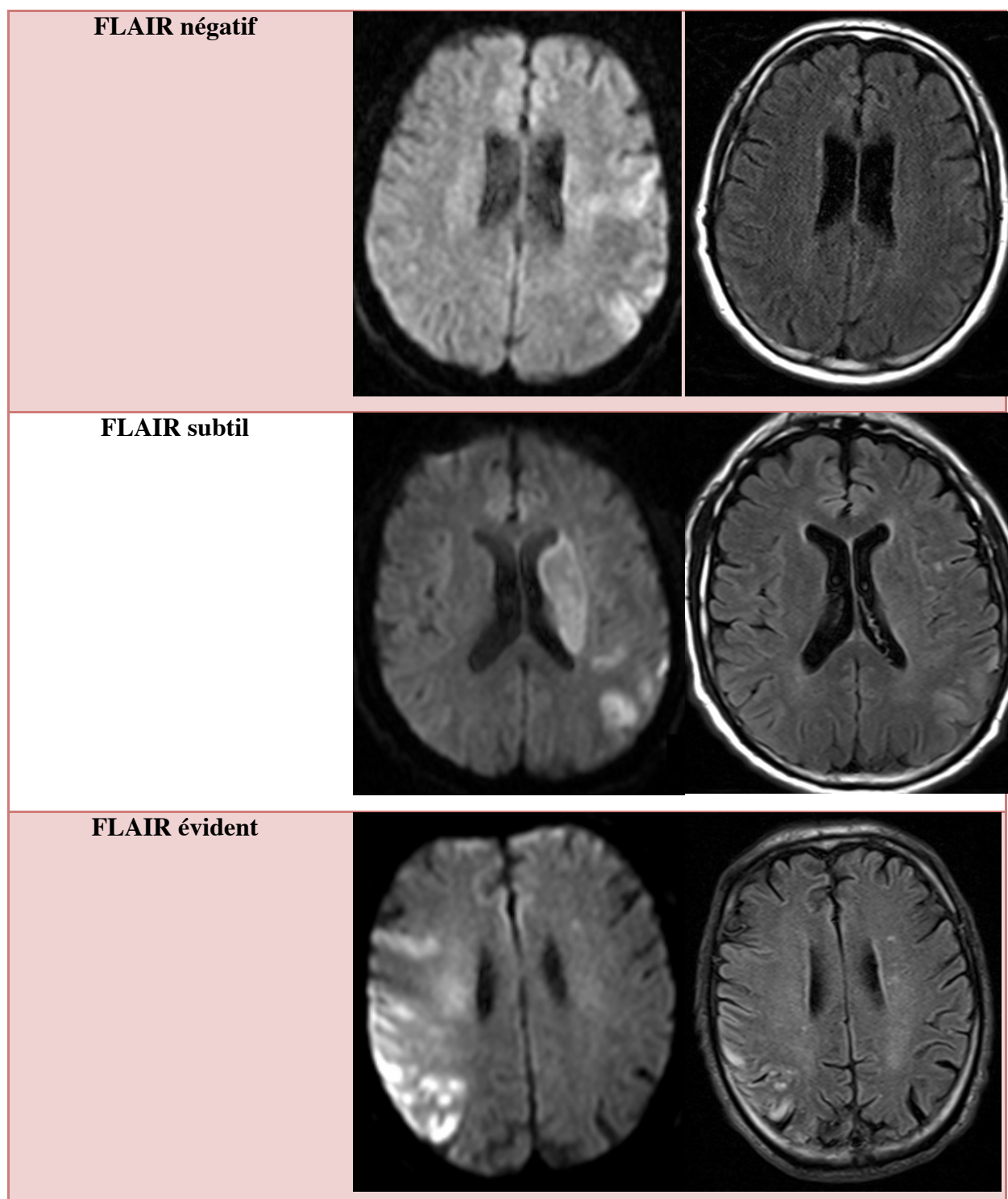


Figure 1. Algorithme de classification : pour chaque exemple la séquence de diffusion est à gauche et la séquence FLAIR est à droite.

La leucoaraïose était estimée sur la séquence FLAIR selon l'échelle modifiée de Fazekas et Schmidt au niveau de la substance blanche périventriculaire (0 = absence d'hypersignaux, 1 = hypersignaux en regard des cornes, 2 = hypersignaux en halo, 3 = hypersignaux irréguliers et extensifs) et profonde (0 = absence d'hypersignaux, 1 = hypersignaux punctiformes, 2 = confluence débutante des hypersignaux, 3 = large confluence des hypersignaux) (18) (*figure 2*).

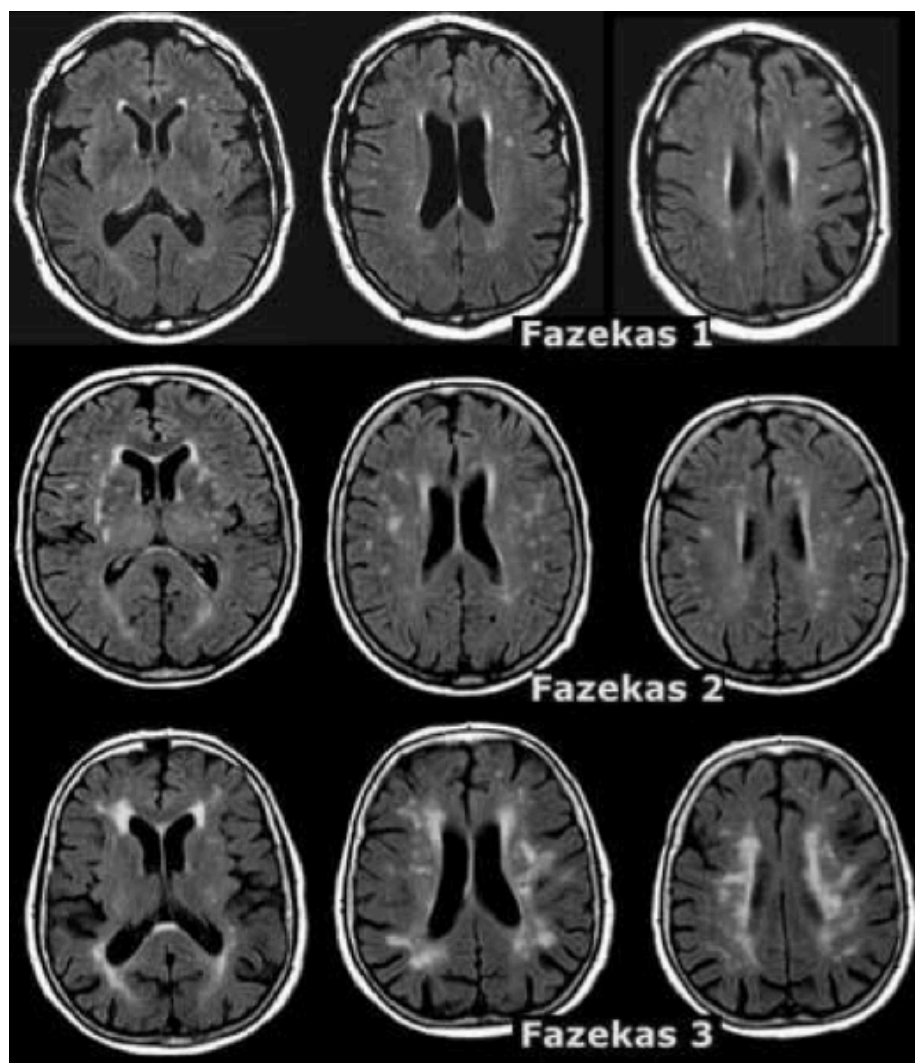


Figure 2. Échelle de Fazekas et Schmidt modifiée de leucoaraïose pour les hypersignaux profonds (0 = absents, 1 = points focaux, 2 = confluence débutante, 3 = large confluence).

L'ischémie était cotée par le score Alberta Stroke Program Early Computed Tomography (ASPECTS) en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité (19,20) (*figure 3*).

Le contourage de l'ischémie était réalisée manuellement sur la cartographie d'ADC. Le coefficient apparent de Diffusion retenu correspondait à la moyenne des valeurs obtenues.

La présence et la localisation d'une occlusion artérielle étaient recherchées sur la séquence d'angiMR par temps de vol et de perfusion. Lorsque ces deux séquences étaient de mauvaise qualité, l'occlusion était recherchée sur les autres séquences. La localisation était classée en ACI, M1, M2, M3, M4 (*figure 4*).

Le réseau artériel collatéral était défini sur la séquence FLAIR par des images linéaires ou serpentineuses, en hypersignal par rapport au signal de la substance grise, situées dans les espaces sous-arachnoïdiens le long des sillons corticaux ou au sein du parenchyme cérébral (21–24). La présence d'une collatéralité en regard d'un territoire du score ASPECT valait 1 point. Le grade de la collatéralité était compris entre 0 et 6 (M1, M2, M3, M4, M5, M6) (*figure 5*). La présence ou non de cette collatéralité en regard de l'AVCi était notée.

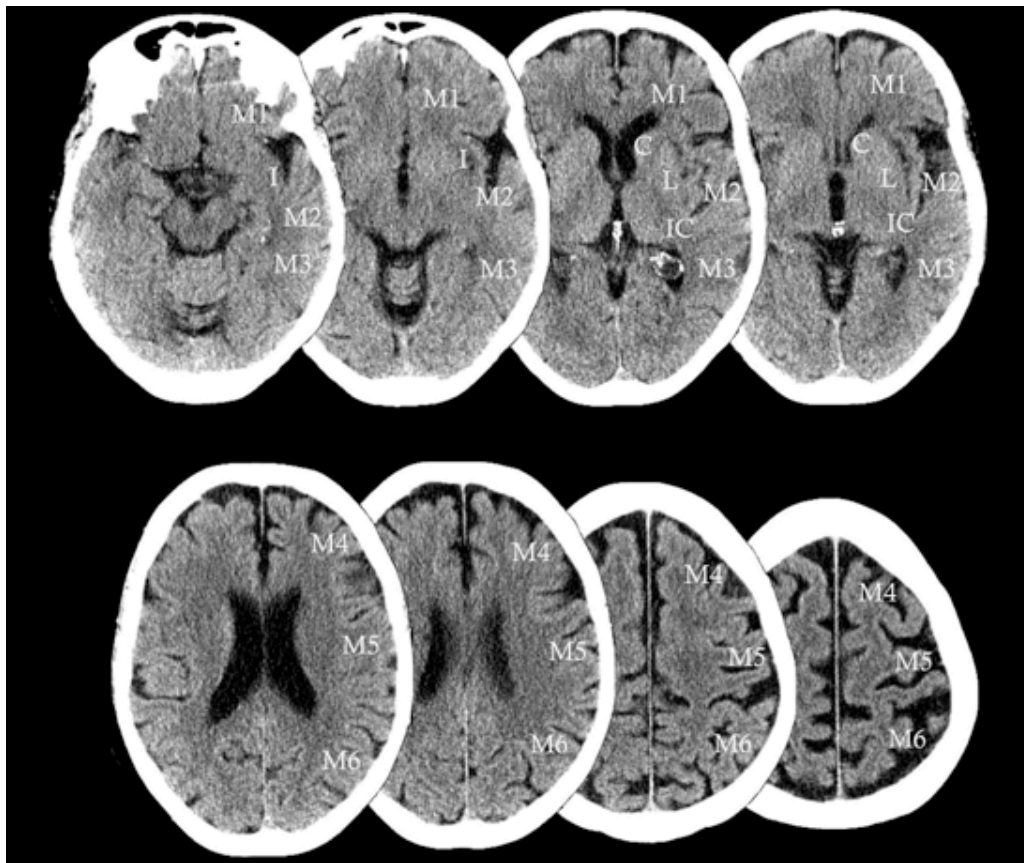


Figure 3. Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) est un score quantitatif en 10 points topographiques

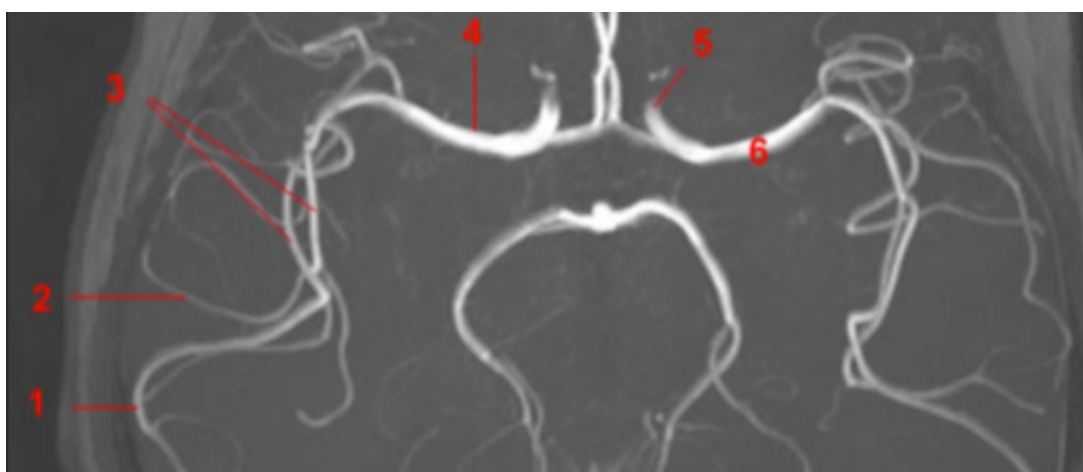


Figure 4. IRM cérébrale, angiographie par temps de vol (TOF) en reconstruction MIP axiale centrée sur le polygone de Willis. 1 : Segment cortical M4. 2 : Segment operculaire M3. 3 : Segment insulaire M2. 4 : Segment horizontal M1. 5 : Artère carotide interne (ACI) gauche. 6 : Artère cérébrale moyenne.

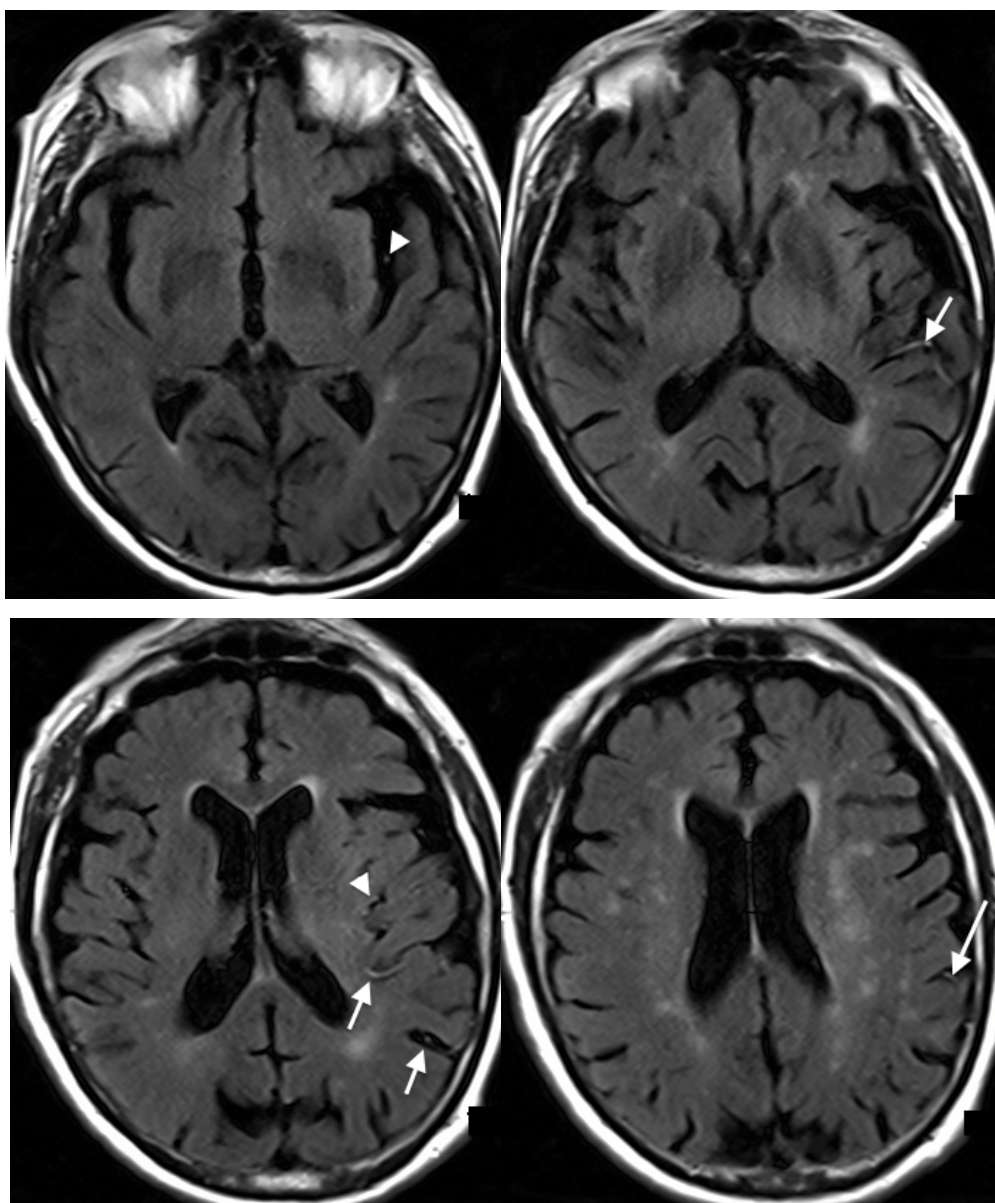


Figure 5. IRM cérébrale séquence FLAIR en coupes axiales. Collatéralité de grade 3 en regard des territoires M2 (têtes de flèche), M3 (flèches courtes) et M5 (flèche longue) du territoire sylvien gauche.

La transformation hémorragique a été évaluée sur les imageries de contrôle selon la classification ECASS. Les infarctus hémorragiques (IH) étaient définis par des pétéchies ne réalisant pas d'effet de masse et les hématomes parenchymateux (HP) étaient définis par un caillot hémorragique réalisant un effet de masse. Les IH1 étaient définis par de petites pétéchies marginales et les IH2 étaient définis par des pétéchies confluentes. Les HP1 étaient définis par un hématome occupant moins de 30% de la surface de l'infarctus avec un effet de masse modéré. Les HP2 étaient définis par un hématome dense occupant plus de 30% de la surface de l'infarctus avec un effet de masse important ou par une lésion hémorragique en dehors de l'infarctus (*figure 6*).

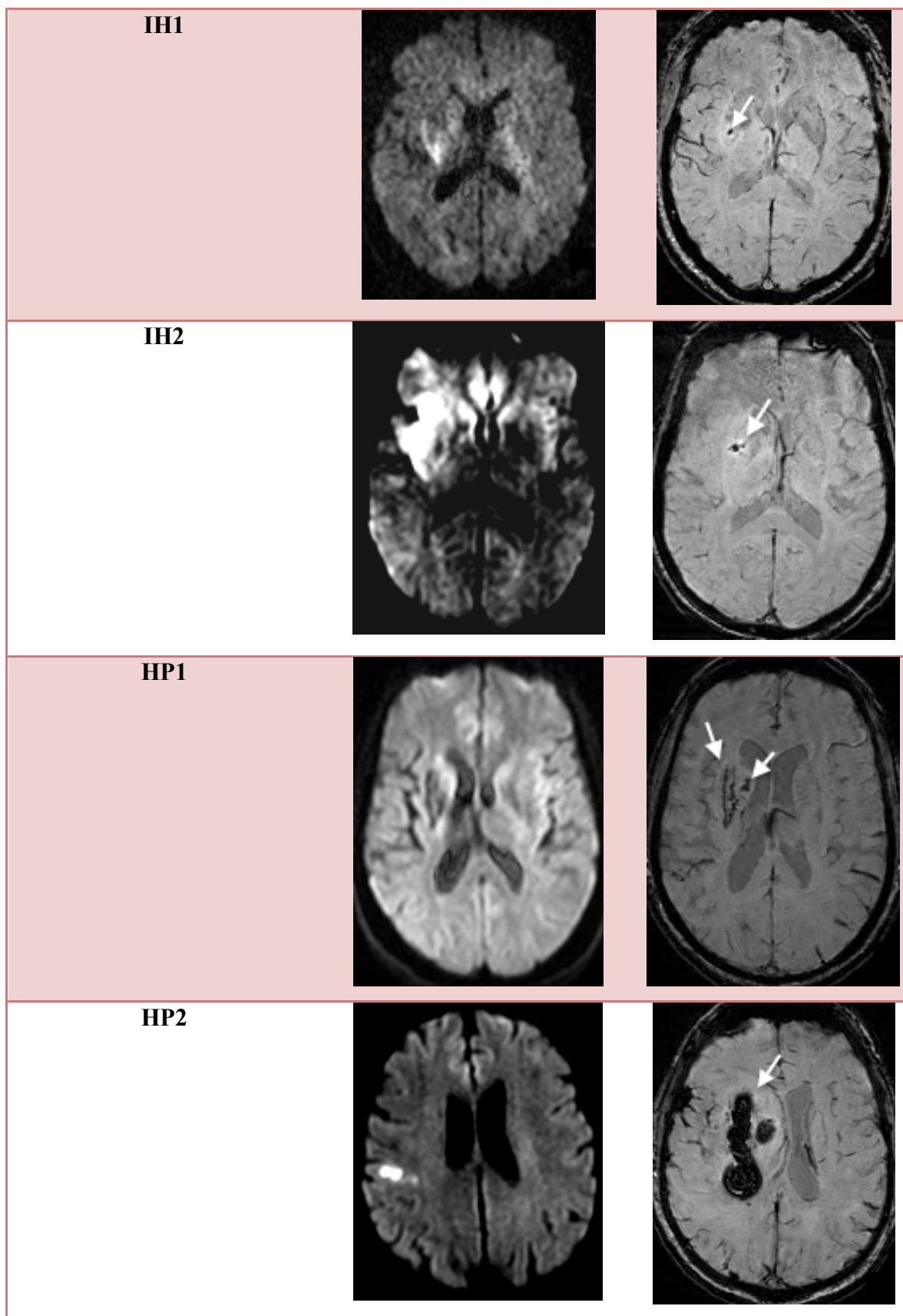


Figure 6. Classification ECASS. Séquence de diffusion en coupe axiale de l'IRM initiale à gauche. Séquence SWI en coupe axiale de l'IRM de contrôle à droite : les remaniements hémorragiques (flèches) sont en franc hyposignal.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel commercial IBM SPSS version 18.0.0. Les résultats sont exprimés en moyennes, écarts types pour les variables quantitatives et en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison a été faite entre les groupes FLAIR négatif et FLAIR positif. La comparaison a été réalisée par un test de Student pour les variables qualitatives et par un test de χ^2 pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

La concordance inter observateur et le coefficient κ de Cohen ont été calculés pour l'identification d'un mismatch Diffusion-FLAIR. Une analyse en régression logistique pas à pas descendante a été réalisée pour identifier des facteurs prédictifs indépendants de mismatch. Une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été réalisée pour analyser les capacités du FLAIR à identifier le délai entre le début des symptômes et l'IRM. Afin de trouver le meilleur délai reflété par un hypersignal FLAIR, l'aire sous la courbe et la valeur seuil pour maximiser la sensibilité et la spécificité étaient déterminées.

Résultats

I. Patients

L'étude a concerné 72 patients âgés de 19 à 98 ans (moyenne d'âge, $72,15 \pm 15,32$ années). Il y avait 42 hommes (moyenne d'âge, $69,05 \pm 14,76$ années) et 30 femmes (moyenne d'âge, $76,50 \pm 15,26$ années). Après accord des 2 radiologues, 40 patients (55,6%) étaient FLAIR négatif et 32 patients (44,4%) étaient FLAIR positif. Dans le groupe FLAIR positif, 26 patients avaient un hypersignal subtil (81,3%) et 6 patients avaient un hypersignal évident (18,7%). Pour chaque patient, une thrombolyse intraveineuse a été administrée après l'IRM cérébrale. Cette thrombolyse a été complétée par une thrombectomie chez 7 patients FLAIR négatif et chez 5 patients FLAIR positif.

II. Concordance

La concordance inter observateur pour la détection du mismatch Diffusion-FLAIR était bonne, avec une concordance de 90,28% et $\kappa = 0,81$. Les divergences ont concerné 7 patients. Parmi ces cas, le radiologue junior a trouvé 2 patients FLAIR négatifs tandis que le radiologue senior a trouvé 5 patients FLAIR négatifs.

III. Comparaison des groupes

Les données comparatives en analyse univariée figurent dans le *tableau 1*. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires. Concernant l'étiologie selon la classification TOAST, seule l'athérosclérose était significativement associée au groupe FLAIR positif. L'augmentation du délai avant IRM était également significativement associée au FLAIR positif. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'occlusion, de collatéralité, de taille de l'AVCi, d'ADC et de leucoaraïose. L'analyse en régression logistique a montré que le délai avant imagerie et l'étiologie athéromateuse étaient des facteurs prédictifs significatifs et indépendants de mismatch (*tableau 2*). L'analyse ROC, indiquant la capacité d'un FLAIR positif à prédire le délai entre le début des symptômes et l'imagerie, a montré une aire sous la courbe de 0,66 (IC95%, 0,53–0,79) (*figure 7*). La valeur seuil optimale était 158 min avec une sensibilité à 0,59 et une spécificité à 0,80.

Les 2 groupes n'étaient pas significativement différents concernant les facteurs de risque de transformation hémorragique, la transformation hémorragique, les scores NIHSS à J0, J1 et J7. Le score RANKIN était significativement moins élevé à M3 dans le groupe FLAIR positif ($1,33 \pm 1,13$ vs $2,34 \pm 1,73$, $p = 0,015$).

Chez les patients FLAIR négatif ayant bénéficié d'une thrombectomie après thrombolyse, la transformation hémorragique était absente dans 2 cas, de type HI1 dans 1 cas, de type PH1 dans 1 cas et de type PH2 dans 3 cas. Le score RANKIN moyen était de 3,2. Chez les patients FLAIR positif ayant bénéficié d'une thrombectomie après thrombolyse, la transformation hémorragique était de type HI1 dans 1 cas, de type HI2 dans 1 cas, de type PH1 dans 1 cas et de type PH2 dans 2 cas. Le score RANKIN moyen était de 2,25.

	FLAIR négatif n = 40	FLAIR positif n = 32	p
Âge (années)	72,2 ± 15,39	72,09 ± 15,47	0,98
Femmes	17 (42,5%)	13 (40,6%)	0,87
Facteurs de risques cardiovasculaires			
• HTA	23 (57,5%)	21 (65,6%)	0,48
• diabète	6 (15%)	5 (15,6%)	0,94
• dyslipidémie	17 (42,5%)	11 (34,4%)	0,48
• tabagisme	9 (23,1%)	10 (31,3%)	0,44
• obésité	10 (31,3%)	4 (15,4%)	0,16
• alcoolisme	5 (12,3%)	8 (25%)	0,19
Étiologie			
• cardiopathie emboligène	20 (50%)	7 (21,9%)	0,14
• athérosclérose	8 (20%)	16 (50%)	0,007
• lacunaire	0	1 (3,1%)	0,26
• rare déterminée	0	1 (3,1%)	0,26
• indéterminée	14 (35%)	8 (25%)	0,36
Collatéralité			
• grade	2,20 ± 1,31	2,72 ± 1,65	0,14
• en regard de l'ischémie	33 (97,1%)	25 (96,2%)	0,85
Occlusion			0,12
• 0	7 (17,5%)	7 (21,9%)	
• ACI	1 (2,5%)	3 (9,4%)	
• M1	21 (52,5%)	8 (25%)	
• M2	5 (12,5%)	9 (28,1%)	
• M3	6 (15%)	5 (15,6%)	
• M4	0	0	
Taille AVC (ASPECTS)	6,2 ± 2,24	6,09 ± 2,31	0,84
ADC (10 ⁻⁶ mm ² /s)	497,88 ± 127,65	492,84 ± 135,36	0,87
Leucoaraïose périventriculaire	1,35 ± 1	1,19 ± 0,86	0,47
Leucoaraïose profonde	1,43 ± 0,98	1,34 ± 0,94	0,72
Délai avant IRM (min)	143,73 ± 41,3	165,66 ± 45,66	0,036
Facteurs de risques hémorragiques avant thrombolyse			
• Délai (min)	187,08 ± 42,47	203,13 ± 48,97	0,14
• Anticoagulants	5 (12,5%)	2 (6,3%)	0,37
• Antiagrégants plaquettaires	18 (45%)	10 (31,3%)	0,23
• Glycémie (mmol/L)	1,27 ± 0,29	1,26 ± 0,30	0,80
• TA systolique (mmHg)	153,75 ± 22,35	159,22 ± 22,87	0,31
• TA diastolique (mmHg)	88,73 ± 19,44	88,53 ± 14,62	0,96
Transformation hémorragique après thrombolyse			0,88
• 0	15 (37,5%)	13 (40,6%)	
• HI1	7 (17,5%)	5 (15,6%)	
• HI2	5 (12,5%)	3 (9,4%)	
• PH1	6 (15%)	3 (9,4%)	
• PH2	7 (17,5%)	8 (25%)	
NIHSS J0	13,38 ± 7,97	10,72 ± 6,46	0,13
NIHSS J1	10,06 ± 8,22	7,07 ± 5,85	0,10
NIHSS J7	7,16 ± 7,84	6,22 ± 7,35	0,63
RANKIN M3	2,34 ± 1,73	1,33 ± 1,13	0,015

Tableau 1

	Odds ratio	IC 95%	p
Étiologie athérosclérose	4,01	1,40 – 11,98	0,01
Collatéralité	1,32	0,91 – 1,93	0,15
Délai avant imagerie	1,012	1,00 – 1,02	0,048

Tableau 2

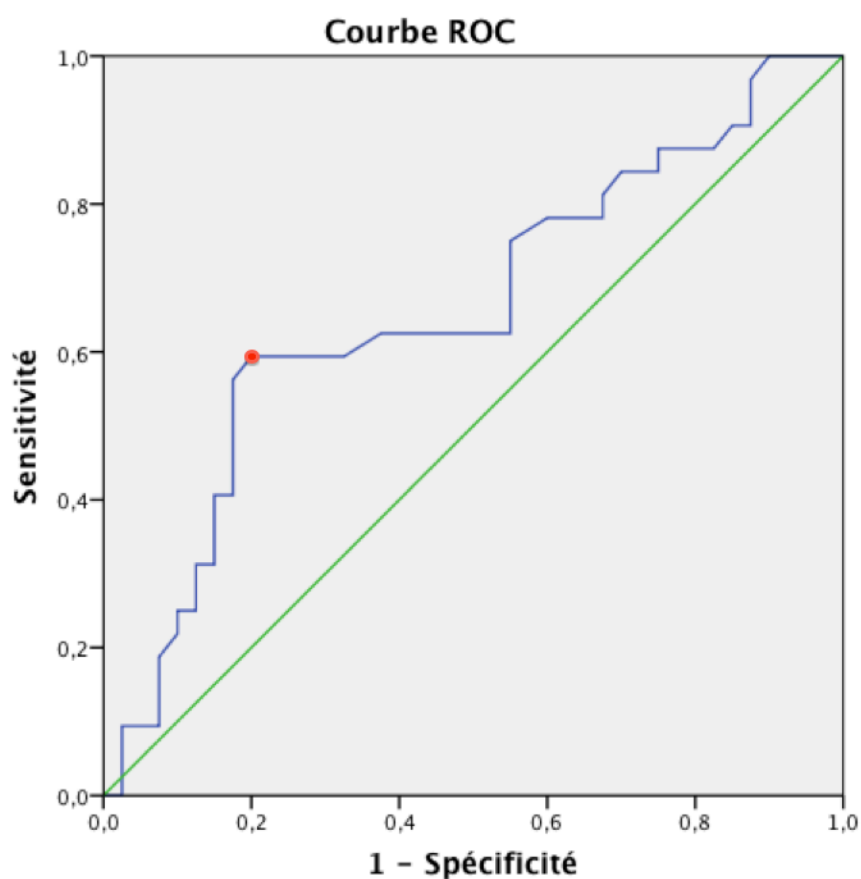


Figure 7. Courbe ROC indiquant la capacité d'un FLAIR positif à prédire le délai entre le début des symptômes et l'imagerie. La valeur seuil optimale était 158 min.

Discussion

Dans notre étude, les deux facteurs de risque d'un FLAIR positif étaient le temps et l'étiologie athéromateuse. De plus les patients avec un FLAIR positif présentaient un RANKIN à 3 mois significativement plus bas que les patients avec un FLAIR négatif.

Une large proportion de patients (44,4%) étaient FLAIR positif, ce qui signifie que 44,4% des AVCi de moins de 4 heures 30 n'étaient pas identifiés par l'absence de mismatch Diffusion-FLAIR. Ce résultat confirme ceux d'Emeriau et al. (44,5%) (11) et d'Ebinger et al. (40%) (13) qui recommandent de ne pas utiliser la séquence FLAIR sur les IRM 3T pour dater les AVCi en raison d'une faible sensibilité. Dans ces études, la spécificité du mismatch Diffusion-FLAIR pour dater les AVCi hyperaigus était plus basse que celles retrouvées à 1,5T. Ceci peut être expliqué par la différence d'antenne ou de paramètres d'acquisition. Le plus probable est que la meilleure visibilité des lésions FLAIR à 3T est liée à l'intensité du champ magnétique. Le lien entre les hypersignaux FLAIR et le temps n'est pas encore complètement compris. Cependant le délai seuil de notre étude entre le début des symptômes et l'IRM prédisant au mieux un FLAIR positif, qui était de 158 minutes, est inférieur au délai de thrombolyse. Ce résultat confirme ceux des autres études (11,13). L'analyse des sous-types d'AVCi selon la classification TOAST a également montré que l'origine athéromateuse était un facteur prédictif indépendant de FLAIR positif avec un odds ratio à 4,01 (IC95% 1,40-11,98). Cette étiologie était retenue lorsque le patient était porteur d'une sténose de plus de 50 % ou d'une occlusion d'une artère extra ou intra-crânienne ou d'une branche corticale d'origine présumée athéromateuse, associée à une ischémie de plus de 1,5 cm, après avoir éliminé une étiologie cardio-embolique (25). Ce résultat doit être confirmé par d'autres études car la seule étude ayant réalisé cette même analyse n'a pas retrouvé de différence significative entre l'athérosclérose des gros vaisseaux et la cardiopathie embolique (10). L'âge, la leucoaraïose et le volume de la lésion en diffusion, souvent retrouvés comme des facteurs prédictifs (10,13,26), n'ont pas eu d'impact sur nos résultats. De même, il n'y avait pas de chute significative de l'ADC chez les patients FLAIR positif par rapport aux patients FLAIR négatif, concordant avec les résultats d'une autre étude (13). Ces hypersignaux FLAIR semblent donc être la traduction, en plus de l'œdème cytotoxique, d'une composante vasogénique.

Les hypersignaux vasculaires périphériques sur la séquence FLAIR sont fréquemment observés dans les AVCi. Le mécanisme expliquant ce phénomène et ses implications cliniques ont été sujets à débat. Initialement, des études ont montré que ces hypersignaux vasculaires étaient le reflet d'une occlusion artérielle proximale (27) ou d'un ralentissement de flux sanguin dans la circulation collatérale leptoméningée (22,24) avec une perte du « flow void » et une augmentation du signal sur les séquences FLAIR. Lorsque les images FLAIR ont été comparées avec les données angiographiques obtenues dans les 6 heures suivant l'IRM, les hypersignaux vasculaires ont été notés dans les régions ayant une circulation collatérale leptoméningée à flux rétrograde et à proximité de l'occlusion artérielle (24). Cette hypothèse a été corroborée par plusieurs observations rapportant la présence de ces hypersignaux vasculaires lors de sténoses et d'occlusions des gros vaisseaux (28) et montrant leur caractère transitoire et leur absence dans l'hémisphère controlatéral à l'ischémie cérébrale (24). Ces hypersignaux ont été observés chez 60 patients (83,3%) dans notre étude. La présence des hypersignaux vasculaires essentiellement dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (21) explique notre proportion plus élevée par rapport aux autres études (46,5%-77%) (21,23,27). Parmi les 12 patients sans hypersignal vasculaire, il n'a pas été visualisé d'occlusion dans 9 cas (75%). Cette observation conforte les résultats d'autres études qui ont montré une haute valeur diagnostique des hypersignaux vasculaires dans la détection de l'occlusion proximale des gros vaisseaux (21,29,30). La circulation collatérale rétrograde leptoméningée intervient dans la constitution des AVCi, et lorsqu'elle est bien développée, elle peut limiter l'ischémie dans les territoires privés de leur vascularisation artérielle primitive (31). Une étude a ainsi montré une association entre la collatéralité, les lésions ischémiques de petit volume et le mismatch Diffusion-Perfusion (23). Les résultats de notre étude ont montré que cette collatéralité n'intervenait pas dans la positivité précoce du FLAIR à la phase hyperaiguë des AVCi. Ils sont en accord avec ceux de Cheng et al. (21) qui n'ont pas trouvé plus de collatéralité entre les groupes FLAIR négatif et FLAIR positif. La force de notre étude est d'avoir coté cette collatéralité, ce qui n'a pas été fait dans l'étude sus-citée. En gradant la collatéralité de 0 à 6, et bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de différence significative, nous avons trouvé un grade moyen plus élevé dans le groupe FLAIR positif ($2,72 \pm 1,65$) que dans le groupe FLAIR négatif. Ce résultat peut être expliqué par la proportion plus importante d'origine athéromateuse dans le groupe FLAIR positif. En effet, dans les conditions où une occlusion apparaît progressivement, comme dans l'athérosclérose, il existe une opportunité de développer progressivement et de façon plus étendue une collatéralité, sauf si les lésions athéromateuses sont trop étendues. Des études sont cependant

nécessaires pour identifier les facteurs intervenant dans la formation et l'extension du réseau collatéral leptoméningé.

Bien que la présence d'hypersignaux FLAIR dans la zone de souffrance ischémique suggère une lésion plus sévère, ils n'ont pas été un facteur de risque de transformation hémorragique après thrombolyse IV dans notre étude. Ces résultats viennent éclairer l'apparente contradiction entre les études précédentes sur ce sujet. Cho et al. (14) ont montré une association entre la positivité du FLAIR et le risque de transformation hémorragique symptomatique chez des patients ayant eu une IRM dans les 6 heures après le début des symptômes, mais l'intensité du champs magnétique et la répartition des patients FLAIR positif en différents sous-groupes de temps n'était pas mentionnée. Une autre étude récente faite par Campbell et al. (16) n'a pas trouvé d'association significative entre la positivité du FLAIR et la transformation hémorragique selon la classification ECASS, mais l'imagerie était réalisée entre 3 et 6 heures après le début des symptômes et tous les patients n'ont pas été thrombolysés (16). Chez des patients ayant bénéficié d'une IRM dans les 4 heures 30, mais sur une machine 1,5T ou 3T, Kufner et al. ont trouvé de façon significative plus de transformation hémorragique chez les patients FLAIR positif, mais seul 1 patient sur 109 a été symptomatique (15). Le mécanisme proposé pour la transformation hémorragique est l'œdème cytotoxique et les lésions endothéliales avec une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (32). Dans notre étude, l'absence de différence d'ADC pourrait expliquer cette absence d'augmentation du risque hémorragique.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans le NIHSS à l'admission entre les groupes FLAIR positif et négatif. Ce résultat est en accord avec ceux des autres études (10,11,13). De même, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans l'évolution clinique précoce (NIHSS J1 et NIHSS J7) après thrombolyse, en accord avec les résultats d'Ebinger et al. (17). L'absence de différence de transformation hémorragique entre les 2 groupes explique ce résultat. En effet, des études ont montré que les patients ayant une transformation hémorragique de type HI n'avaient pas plus de risque de détérioration neurologique comparativement aux patients sans transformation hémorragique (33,34). Chez les patients thrombolysés, les HI seraient même un marqueur de reperfusion précoce responsables d'une amélioration clinique précoce. Les hémorragies de type PH1 ne sont pas non plus associées à un risque plus élevé de décès à 3 mois. Contrastant avec l'évolution de ces hémorragies, les PH2 augmentent significativement le risque de détérioration clinique précoce et de décès. Parmi les 15 patients ayant présenté une transformation hémorragique de type PH2, nous avons ainsi eu 3 décès précoces. Aucun décès tardif n'a été constaté.

L'évaluation du handicap à 3 mois par l'échelle de Rankin modifiée a mis en évidence une différence significative entre les 2 groupes. Les patients FLAIR positif avaient ainsi un handicap moins important que les patients FLAIR négatif. Bien que la différence entre les 2 groupes concernant l'origine cardioembolique ne soit pas significative ($p = 0,14$), la proportion plus importante d'origine cardioembolique dans le groupe FLAIR négatif peut expliquer ce résultat. En effet 2 études ont montré que les origines cardioemboliques et indéterminées étaient de moins bon pronostic en terme de handicap et de mortalité par opposition aux infarctus lacunaires de meilleur pronostic (35,36). À l'inverse Ebinger et al (37) a montré une association entre les AVCi hyperaigus FLAIR positif et un mauvais pronostic à 3 mois après thrombolyse. Il a ainsi montré que la mortalité différait entre les patients FLAIR positif et FLAIR négatif (21% vs 4,5%) et qu'un bon pronostic fonctionnel était plus souvent observé chez les patients FLAIR négatif (63,6% vs 31,6%).

Notre étude comporte des limites. La première est la restriction de notre population aux AVCi du territoire de l'artère cérébrale moyenne, nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux territoires cérébral antérieur et vertébrobasilaire. La deuxième est la réalisation chez 12 patients, dans les suites de la thrombolyse, d'une thrombectomie pouvant influencer les résultats dans l'évolution clinique des patients de notre étude (7 FLAIR négatif et 5 FLAIR positif, scores RANKIN moyens respectifs de 3,2 et 2,25).

Conclusion

Notre étude a montré que les accidents vasculaires ischémiques apparaissaient fréquemment en hypersignal sur la séquence FLAIR à la phase hyperaiguë. Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre le recrutement de la collatéralité leptoméningée et ces hypersignaux. Seuls le délai entre le début des symptômes et l'IRM, et l'origine athéromateuse, étaient des facteurs prédictifs de FLAIR positif. Ces hypersignaux n'ont pas été pas un facteur de mauvais pronostic après thrombolyse et ils ne doivent pas exclure les patients de la thrombolyse dans la fenêtre thérapeutique des 4 heures 30.

Annexes

-
- Athérosclérose des gros vaisseaux
 - Cardioembolique
 - Occlusion des petits vaisseaux (lacune)
 - Autre étiologie déterminée
 - Etiologie indéterminée
 - A- ≥ 2 étiologies identifiées
 - B- évaluation négative
 - C- évaluation incomplète
-

Tableau 3. Classification TOAST des sous-types d'AVC ischémiques

Critères	Athérosclérose des gros vaisseaux	Cardioembolique	Occlusion des petits vaisseaux (lacune)	Autre étiologie
Clinique				
• syndrome cortical ou cérébelleux	+	+	-	±
• syndrome lacunaire	-	-	+	±
Imagerie				
• infarctus cortical, sous-cortical, cérébelleux ou du tronc cérébral < 1,5 cm	+	+	-	±
• infarctus sous-cortical ou du tronc cérébral > 1,5 cm	-	-	±	±
Autres examens				
• sténose de la carotide interne extracrânienne	+	-	-	-
• cardiopathie emboligène	-	+	-	-
• autres anomalies	-	-	-	+

Tableau 4. Critères pour la classification TOAST des sous-types d'AVC

1a - Vigilance	0 -Vigilance normale, réactions vives 1 - Trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 - Coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 - Coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice
1b - Orientation (mois, âge)	0 - Deux réponses exactes 1 - Une seule bonne réponse 2 - Pas de bonne réponse
1c - Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 - Deux ordres effectués 1 - Un seul ordre effectué 2 - Aucun ordre effectué
2 - Oculomotricité	0 - Oculomotricité normale 1 - Ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 - Ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard
3 - Champ visuel	0 - Champ visuel normal 1 - Quadrantopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 - Hémianopsie latérale homonyme franche 3 - Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)
4 - Paralyse faciale	0 - Motricité faciale normale 1 - Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète) 2 - Paralyse faciale unilatérale centrale franche 3 - Paralyse faciale périphérique ou diplégie faciale
5d - Motricité membre supérieur droit	0 - Pas de déficit moteur proximal 1 - Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 - Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit 3 - Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire 4 - Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) 9 - Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
5g - Motricité membre supérieur gauche	0 - Pas de déficit moteur proximal 1 - Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 - Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit 3 - Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire 4 - Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) 9 - Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
6d - Motricité membre inférieur droit	0 - Pas de déficit moteur proximal 1 - Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 - Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit 3 - Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction...) 4 - Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) 9 - Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
6g - Motricité membre inférieur gauche	0 - Pas de déficit moteur proximal 1 - Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 - Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit 3 - Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction...) 4 - Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) 9 - Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
7 - Ataxie	0 - Pas d'ataxie 1 - Ataxie pour un membre 2 - Ataxie pour 2 membres ou plus
8 - Sensibilité	0 - Sensibilité normale 1 - Hypoesthésie minime à modérée 2 - Hypoesthésie sévère ou anesthésie
9 - Langage	0 - Pas d'aphasie 1 - Aphasie discrète à modérée : communication informative 2 - Aphasie sévère 3 - Mutisme ; aphasie totale
10 - Dysarthrie	0 - Pas de dysarthrie 1 - Dysarthrie discrète à modérée 2 - Dysarthrie sévère 9 - Cotation impossible
11 - Extinction, négligence	0 - Pas d'extinction ni négligence 1 - Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle 2 - Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle

Tableau 5. Échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)

Score	Handicap
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités).
2	Handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance).
3	Handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance).
4	Handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance).
5	Handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing).
6	Décès.

Tableau 6. Échelle de RANKIN modifiée

Bibliographie

1. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;25(5):457–507.
2. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S, Pierot L. Mechanical thrombectomy in acute stroke: prospective pilot trial of the solitaire FR device while under conscious sedation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Feb;34(2):360–5.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
4. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Sep;29(9):1873–5.
5. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke J Cereb Circ*. 2002 Apr;33(4):988–93.
6. Serena J, Dávalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2003;16(2):128–33.
7. Cho A-H, Sohn S-I, Han M-K, Lee DH, Kim JS, Choi CG, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;25(6):572–9.
8. 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 Jun;65(6):724–32.
9. 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 May;11(3):423–9.
10. 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 Nov;10(11):978–86.
11. 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 J Cereb Circ*. 2013 Jun;44(6):1647–51.

12. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci.* 2010 Jun 15;293(1-2):39–44.
13. 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 J Cereb Circ.* 2010 Feb;41(2):250–5.
14. Cho A-H, Kim JS, Kim S-J, Yun S-C, Choi C-G, Kim H-R, et al. Focal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity within acute diffusion-weighted imaging lesions is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Stroke J Cereb Circ.* 2008 Dec;39(12):3424–6.
15. Kufner A, Galinovic I, Brunecker P, Cheng B, Thomalla G, Gerloff C, et al. Early infarct FLAIR hyperintensity is associated with increased hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2013 Feb;20(2):281–5.
16. Campbell BCV, Costello C, Christensen S, Ebinger M, Parsons MW, Desmond PM, et al. Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity in acute ischemic stroke may not predict hemorrhagic transformation. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2011;32(4):401–5.
17. Ebinger M, Ostwaldt A-C, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Nolte CH, et al. Clinical and radiological courses do not differ between fluid-attenuated inversion recovery-positive and negative patients with stroke after thrombolysis. *Stroke J Cereb Circ.* 2010 Aug;41(8):1823–5.
18. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr 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 J Cereb Circ.* 2003 Feb;34(2):441–5.
19. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JHW, Hudon ME, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1528–33.
20. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000 May 13;355(9216):1670–4.
21. Cheng B, Ebinger M, Kufner A, Köhrmann M, Wu O, Kang D-W, et al. Hyperintense vessels on acute stroke fluid-attenuated inversion recovery imaging: associations with clinical and other MRI findings. *Stroke J Cereb Circ.* 2012 Nov;43(11):2957–61.
22. Liu W, Xu G, Yue X, Wang X, Ma M, Zhang R, et al. Hyperintense vessels on FLAIR: a useful non-invasive method for assessing intracerebral collaterals. *Eur J Radiol.* 2011 Dec;80(3):786–91.

23. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1134–9.
24. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, Duckwiler GR, Jahan R, et al. Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):564–8.
25. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke J Cereb Circ*. 1993 Jan;24(1):35–41.
26. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas J-L, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):782–92.
27. Schellinger PD, Chalela JA, Kang D-W, Latour LL, Warach S. Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):618–24.
28. Iancu-Gontard D, Oppenheim C, Touzé E, Méary E, Zuber M, Mas J-L, et al. Evaluation of hyperintense vessels on FLAIR MRI for the diagnosis of multiple intracerebral arterial stenoses. *Stroke J Cereb Circ*. 2003 Aug;34(8):1886–91.
29. Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM, Munier T, Peeters A. Fast FLAIR sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: a comparison with MR angiography. *Neuroradiology*. 1999 May;41(5):342–6.
30. Toyoda K, Ida M, Fukuda K. Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: an early sign of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jul;22(6):1021–9.
31. Liebeskind DS. Collateral therapeutics for cerebral ischemia. *Expert Rev Neurother*. 2004 Mar;4(2):255–65.
32. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):258–68.
33. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992 May;42(5):976–82.
34. Fiorelli M, Bastianello S, Kummer R von, Zoppo GJ del, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke*. 1999 Nov 1;30(11):2280–4.

35. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2002 Mar;22(6):449–54.
36. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2006 Sep;25(3):261–7.
37. Ebinger M, Kufner A, Galinovic I, Brunecker P, Malzahn U, Nolte CH, et al. Fluid-attenuated inversion recovery images and stroke outcome after thrombolysis. *Stroke J Cereb Circ.* 2012 Feb;43(2):539–42.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

39 pages – 6 tableaux – 7 figures

Résumé :

Introduction et objectifs La variabilité de la présence d'un hypersignal FLAIR dans une zone de souffrance ischémique hyperaiguë peut être expliquée par un délai prolongé entre l'imagerie et le début des symptômes, un horaire de début des symptômes rapporté par le patient ou la famille imprécis, une vulnérabilité individuelle à l'ischémie cérébrale variable ou une circulation collatérale de compensation insuffisante. L'influence d'un mismatch Diffusion-FLAIR sur la réponse à la thrombolyse des AVCi hyperaigus reste un sujet controversé. Les objectifs de cette étude étaient d'analyser les facteurs de risque des hypersignaux FLAIR et de déterminer leur valeur pronostique après thrombolyse.

Matériels et méthode Cette étude prospective monocentrique a été menée chez les patients hospitalisés en unité neurovasculaire du 1^{er} juin 2012 au 31 juin 2013 pour un AVCi de moins de 4h30 dans le territoire sylvien. Les examens ont été réalisés sur une IRM 3 Tesla. Tous les patients ont eu une thrombolyse intraveineuse après l'IRM cérébrale. Une tomodensitométrie de contrôle était réalisée à J1 et une IRM de contrôle était réalisée à J5 ± 2 jours. La comparaison entre les groupes FLAIR négatif et FLAIR positif a été réalisée par un test de Student pour les variables qualitatives et par un test de Chi² pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats 40 patients (55,6%) étaient FLAIR négatif et 32 patients (44,4%) étaient FLAIR positif. L'origine athéromateuse était significativement associée au groupe FLAIR positif (OR 4,01, IC95% 1,40-11,98, p = 0,01). L'augmentation du délai avant IRM était également significativement associée au FLAIR positif (OR 1,012, IC95% 1-1,02, p = 0,048). Le score RANKIN était significativement moins élevé à M3 dans le groupe FLAIR positif (1,33 vs 2,34, p = 0,015). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires, l'occlusion, la collatéralité, la taille de l'AVCi, l'ADC, la leucoaraïose, les facteurs de risque de transformation hémorragique, la transformation hémorragique, les scores NIHSS à J0, J1 et J7.

Conclusion Seuls le délai entre le début des symptômes et l'IRM, et l'origine athéromateuse, étaient des facteurs prédictifs de FLAIR positif. Ces hypersignaux n'ont pas été un facteur de mauvais pronostic après thrombolyse et ils ne doivent pas exclure les patients de la thrombolyse dans la fenêtre thérapeutique des 4h30.

Mots clés :

- accident vasculaire cérébral ischémique
- hypersignal FLAIR
- facteurs de risque
- pronostic

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel ALISON
Membres : Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER
Madame le Docteur Séverine DEBIAIS
Monsieur le Professeur Denis HERBRETEAU
Madame le Docteur Marie-Agnès LAUVIN

Date de la soutenance : 28 mars 2014