

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2023

Par Toky RAKOTOMANGA

**Étude de la perméabilité de la barrière
hémato-encéphalique par DCE-IRM dans
l'hémorragie sous-arachnoïdienne :
corrélats cliniques, perfusionnels et métaboliques**

Thèse dirigée par Vivien SZABO

Examineurs :

M. David VANDROUX, PU-PH, CHU de Limoges

M. Pierre-François PERRIGAULT, PU-PH, CHU de Montpellier

M. Nicolas MENJOT DE CHAMPLEUR, PU-PH, CHU de Montpellier

M. Vivien SZABO, Chef de clinique assistant, CHU de Montpellier

Président du jury

1^{er} assesseur

2^e assesseur

3^e assesseur



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2023

Par Toky RAKOTOMANGA

**Étude de la perméabilité de la barrière
hémato-encéphalique par DCE-IRM dans
l'hémorragie sous-arachnoïdienne :
corrélats cliniques, perfusionnels et métaboliques**

Thèse dirigée par Vivien SZABO

Examineurs :

M. David VANDROUX, PU-PH, CHU de Limoges

M. Pierre-François PERRIGAULT, PU-PH, CHU de Montpellier

M. Nicolas MENJOT DE CHAMPLEUR, PU-PH, CHU de Montpellier

M. Vivien SZABO, Chef de clinique assistant, CHU de Montpellier

Président du jury

1^{er} assesseur

2^e assesseur

3^e assesseur



Faculté de Médecine



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

ASSESEURS :
Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**
Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**
Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine (CS)	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
CAIRE François (CS)	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIODTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	<i>PSYCHIATRIE D'ADULTES</i>
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien (CS)	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud (CS)	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE

	ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE (disponibilité du 02/11/23 au 06/03/24)
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE (disponibilité jusqu'au 15/02/2024)
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel (C.S.)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma (CS)	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNENEGRE Alain (CS) (faisant fonction de CS en CANCEROLOGIE)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe (CS)	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène (CS)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël (du 01-09-2023 au 31/08/2024)	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani (du 01-09-2023 au 31/08/2024)	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane (du 01-09-2023 au 31/08/2024)	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David (du 01-09-2023 au 31/08/2024)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE (nomination au 01/11/2021)
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE (disponibilité jusqu'au 31/01/2024)
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<u>P.R.A.G</u>	
GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

BELONI Pascale SCIENCES INFIRMIERES (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan du 01-09-2019 au 31-08-2025 (PA au 01/09/2022)

LAUCHET Nadège du 01-09-2023 au 31-08-2026 (PA au 01/09/2023)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

BAUDOT Pierre-Jean du 01-09-2023 au 31/08/2026

BUREAU-YNIESTA Coralie du 01-09-2022 au 31-08-2025

SEVE Léa du 01-09-2021 au 31-08-2024

PROFESSEURS EMERITES

ALDIGIER Jean-Claude	du 01-09-2022 au 31-08-2023
DARDE Marie-Laure	du 01-09-2021 au 31-08-2023
MABIT Christian	du 01-09-2022 au 31-08-2024
MERLE Louis	du 01-09-2019 au 31-08-2023
NATHAN-DENIZOT Nathalie	du 01-09-2022 au 31-08-2024
TREVES Richard	du 01-09-2023 au 31-08-2024
VALLAT Jean-Michel	du 01-09-2023 au 31-08-2024
VIROT Patrice	du 01-09-2021 au 31-08-2023



Maj 01/12/2022

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION	31/10/23	1 ^{er} contrat
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE	31/10/23	1 ^{er} contrat
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE	30/04/23	2 ^{ème} contrat
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE	30/04/2023	2 ^{ème} contrat
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION	31/10/2023	1 ^{er} contrat
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE	30/04/23	1 ^{er} contrat
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION	31/10/2023	1 ^{er} contrat
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION	31/10/2023	1 ^{er} contrat
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE	31/10/24	1 ^{er} contrat

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	31/10/23	1 ^{er} contrat
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	31/10/23	3 ^{ème} contrat
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
BAUDOIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	31/10/24	1 ^{er} contrat
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE	31/10/23	1 ^{er} contrat
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE	31/10/2024	1 ^{er} contrat
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)	31/10/23	1 ^{er} contrat
BOGEY Clément	RADIOLOGIE	31/10/23	1 ^{er} contrat
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE	31/10/23	1 ^{er} contrat
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	31/10/23	2 ^{ème} contrat

BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS	31/10/24	1 ^{er} contrat
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE	31/10/2024	1 ^{er} contrat
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE	31/10/23	1 ^{er} contrat
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE	31/10/2023	1 ^{er} contrat
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE	31/10/24	1 ^{er} contrat
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE	30/04/2023	1 ^{er} contrat
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	31/10/23	1 ^{er} contrat
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
FRACHET Simon	NEUROLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE	31/10/2023	1 ^{er} contrat
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	31/10/24	1 ^{er} contrat
LAGOUEYTE Benoit	ORL	31/10/23	1 ^{er} contrat
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE	31/10/23	1 ^{er} contrat
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	31/10/23	1 ^{er} contrat
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE	31/10/24	1 ^{er} contrat
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	31/10/24	1 ^{er} contrat
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE	30/04/2023	2 ^{ème} contrat
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE	31/10/23	1 ^{er} contrat
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE	31/10/23	1 ^{er} contrat
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE	31/10/23	2 ^{ème} contrat
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE	31/10/23	1 ^{er} contrat
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE	31/10/23	1 ^{er} contrat

TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE 31/10/22 Surnombre jusqu'au 29/11/22	1 ^{er} contrat
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE 31/10/24	1 ^{er} contrat
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE 31/10/22 Surnombre jusqu'au 12/02/2023	1 ^{er} contrat

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BOURGAIN Clément	31/10/23 1 ^{er} contrat
HERAULT Kévin	30/04/24 1 ^{er} contrat
RUDELLE Karen	30/04/2023

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE	→ 31/10/2025
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE	→ 31/10/2024
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	→ 31/10/2026

Remerciements

Au Pr VANDROUX David, merci de me faire l'honneur d'être le président du jury de ma thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de ces années à Limoges et de soutenir mes projets professionnels.

Au Pr PERRIGAULT Pierre-François, je vous remercie sincèrement de faire partie de mon jury de thèse, de m'avoir accueilli dans votre service, et j'espère construire de nombreux projets avec vous. Votre travail et votre parcours sont la source d'une grande inspiration.

Au Pr MENJOT DE CHAMPLEUR Nicolas, je vous exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de ce jury ainsi que de m'accorder de votre précieux temps afin d'examiner mon travail de thèse.

Au Dr SZABO Vivien, merci pour tous ces enseignements lors de mon semestre chez vous et encore plus après ces 6 mois intenses de travail de thèse. Merci pour toutes ses corrections très détaillées, qui reflètent ta rigueur et ta passion pour la recherche. Je suis honoré d'avoir été encadré par toi, et de poursuivre des travaux ensemble.

Au Dr CHALARD Kévin, je te remercie de m'avoir suggéré ce sujet de thèse, et intégré dans ce très beau projet de recherche. Je suis encore impressionné par ton implication et pour toutes ces heures passées sur ce projet.

Au Dr DEVERDUN Jérémy, merci de m'avoir guidé dans la production des cartes, d'avoir continué ton travail même durant « l'heureux événement », passé toutes ces heures sur les fichiers Excel et histogrammes, d'avoir nuancé mes statistiques un peu bancales et de m'avoir répondu jusqu'à la dernière minute du dernier délai. Je remercie tous les membres de l'équipe de recherche de l'Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, pour ces moments ludiques passés durant le chargement des logiciels.

Au Dr LE BARS Emmanuelle, je ne vous remercierai jamais assez du temps que vous m'avez accordé, de faciliter la réalisation de cette étude, et de tous les nombreux conseils que vous m'avez prodigués.

A Florentin KUCHARCZAK, Simon DAR COURT, Océane GARNIER, et Tom PAUNET, je vous remercie de vos précieux et nombreux travaux participant à la réalisation de cette thèse. Ça sera un plaisir de poursuivre cette étude avec vous.

Je remercie l'ensemble du personnel médical (Anesthésistes-réanimateurs, neuroradiologues, neurochirurgiens) et paramédical (IDE, AS et manipulateurs d'imagerie) qui ont contribué à la réalisation de cette étude, et au soin de ses participants.

Au service d'anesthésie et réanimation de Gui de Chauliac, je vous remercie de m'avoir fait découvrir votre équipe. Je suis heureux d'avoir partagé ces six mois avec vous, et de vous rejoindre ultérieurement.

À l'équipe de neuro-réanimation de Poitiers, ce semestre à vos côtés n'a fait que confirmer dans quoi je voulais me spécialiser plus tard.

À tous mes collègues qui m'ont accompagné, encadré et aidé durant ces années d'internat à Limoges, Angoulême, Brive-la-Gaillarde et Montpellier, et durant l'externat à Tours.

À Dada, merci de m'avoir guidé dans mes démarches et réflexions, de m'avoir partagé ta passion pour les sciences et les voitures. Je pense avoir hérité également de ton calme et de ta capacité à prendre du recul.

À Maman, merci pour tous les soins que tu m'as donnés, les délicieux repas que tu m'as préparés, les cours après l'école, et d'essayer de me partager ta foi.

À Rova, merci d'être présent dans ma vie depuis que j'ai 1 an et demi, et de toujours me soutenir en cas de besoin.

À Nath et Doriane, vous avez participé à premiers pas dans l'univers de la médecine. Ceci n'aurait pas été possible sans vous.

À Velonahasina et Ranja, merci d'avoir été là à mon arrivée en France, et d'avoir été mes grands-frères. Merci à Tinah, Jean-Marc, Ania, Cédric, Cynthia et tous mes cousins également.

À Maître Richard, tu es une grande source d'inspiration pour moi. Je peux enfin afficher avec fierté la pierre « Docteur Toky Rakotomanga » que tu m'as offerte dans le salon ou au bureau.

Merci à mes autres mamans Voahangy, Léa, Tiana et Sonia pour leur soutien infaillible et nombreux cadeaux.

Merci à bébé Zouzou et mes grands-parents qui ne sont plus de ce monde, Dada-bila et Edgar qui nous ont quitté cette année,

À mes ami(e)s de Tours, je suis toujours nostalgique de ces années auprès de vous. J'attends chaque année avec impatience la fameuse semaine à La Cassagne...

À Karine, Patrick, Kévin, Valérie, Mili, mamie Christiane et tous les autres membres de ma belle-famille, merci de m'avoir accueilli dans votre famille. Je suis heureux de tous les petits et grands moments partagés ensemble, pour les sauces tomates de mamie, les petits plats de belle-maman, les vidéos et articles toujours très pertinents de beau-papa, les discussions et jeux de carte avec Kévin et Valérie, les cadeaux à distance de Mili... Mille mercis.

Enfin, je remercie ma compagne Stella VALMARY de partager ma vie au quotidien, et de m'avoir soutenu particulièrement ces dernières semaines pour la rédaction de cette thèse. Tu es une grande source de bonheur dans ma vie, puissions-nous continuer à voguer dans ce monde ensemble pour les décennies à venir.

Liste des abréviations (1)

Imageries :

IRM :	Imagerie par résonance magnétique
DCE-IRM :	IRM dynamique par rehaussement de contraste
DSC-IRM :	IRM dynamique par susceptibilité de contraste
ASL :	IRM de perfusion par marquage de spin artériel
TEP :	Tomographie par émission de positons
18F-FDG :	18-Fluorodeoxyglucose

Artères cérébrales :

ACAL :	artère cérébrale antérieur gauche
ACAR :	artère cérébrale antérieur droite
MCAL :	artère cérébrale moyenne gauche
MCAR :	artère cérébrale moyenne droite
PCAL :	artère cérébrale postérieure gauche
PCAR :	artère cérébrale postérieure droite
VBL :	territoire vertébro-basilaire gauche
VBR :	territoire vertébro-basilaire droite
ACom :	artère communicante antérieure
ICL :	artère carotide interne gauche
CIR :	artère carotide interne droite
PComL :	artère communicante postérieure gauche
PComR :	artère communicante postérieure droite

Paramètres :

Ktrans :	Constante de transfert volumique du plasma au secteur extravasculaire en DCE-IRM
RBF :	Flux sanguin cérébral relatif mesuré en DSC-IRM
K1 :	Constante de transfert du plasma au compartiment tissulaire en TEP-FDG
CBF :	Débit sanguin cérébral mesuré en TEP-FDG
CMRGlu :	Consommation cérébrale de glucose
rCMRGlu :	CMRGlu relatif
Tmax :	Temps d'arrivée au pic de la fonction résiduel
Ct :	Concentration tissulaire
Cp :	Compartiment plasmatique
C _M :	Compartiment métabolique
C _E :	Compartiment précurseur
Ci :	Compartiment tissulaire
Ce :	Secteur extravasculaire extravasculaire
Vp :	Volume plasmatique
Ve :	Volume de l'espace extravasculaire extravasculaire
K _{Ep} :	Constante de transfert du secteur interstitiel au plasma
rCBV :	Volume sanguin cérébral relatif
MTT :	Temps de transit moyen
AUC :	Aire sous la courbe
TTP :	Temps d'arrivée au pic

Liste des abréviations (2)

Termes médicaux :

HSA :	Hémorragie sous-arachnoïdienne
EBI :	Lésion ischémique précoce
ICR :	Ischémie cérébrale retardée
CSD :	Dépression corticale envahissante
WFNS :	World Federation of Neurologic Surgeons
PRESS :	Encéphalopathie cérébrale postérieure réversible
AVC :	Accident vasculaire cérébral
DVE :	Dérivation Ventriculaire Externe
PIC :	Pression intracrânienne
PPC :	Pression de perfusion cérébrale
PtiO ₂ :	Pression tissulaire cérébrale en oxygène
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
GM :	Substance grise
WM :	Substance blanche
NO :	Monoxyde d'azote
ET-1 :	Endotheline-1
MMP-9 :	Matrice Metalloproteinase- 9
ZO :	Zonula Occludens
IL6 :	Interleukine-6
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor alpha

Termes techniques

AIF :	Fonction d'entrée artérielle
E :	Coefficient d'extraction du glucose
FDG-6P :	Fluorodeoxyglucose-6-Phosphate
LC :	Lumped Constant
LLS :	Méthode des moindres carrés linéaire
NLS :	Méthode des moindres carrés non-linéaire
ROI :	Région d'intérêt

Résumé

Contexte

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est une maladie avec une incidence élevée de morbi-mortalité. A partir du 3ème jour, l'ischémie cérébrale retardée (ICR) devient l'enjeu principal de la prise en charge. L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) semble jouer une place centrale dans sa survenue, en tant que cause ou conséquence. L'objectif de cette étude est d'analyser la perméabilité de la BHE par le paramètre Ktrans, de ses rapports avec la perfusion et le métabolisme cérébral, ainsi que de ses corrélats cliniques.

Méthodes

Les sujets sont des patients présentant une HSA Fisher 3 ou 4. Les imageries sont réalisées entre les 3èmes et 5èmes jours après l'admission du patient. Ktrans est obtenu par DCE-IRM. Les paramètres de perfusion et de métabolisme cérébral (CMRGlucose) sont obtenus par DSC-IRM et TEP dynamique au 18F-FDG.

Résultats

Ktrans étant régulièrement indépendant de la perfusion dans notre population, il semble être un paramètre fiable pour estimer la perméabilité de la BHE chez nos patients. Son rapport avec la CMRGlucose et l'anesthésie générale reste à préciser. Ktrans est abaissé dans les zones de lésion précoce et son analyse en cas de volumineux hématome intraparenchymateux est complexe. Les estimations de la perfusion par DSC-IRM et par TEP présentent toutes les 2 des limites. Ktrans est plus fiable que K1 pour évaluer la perméabilité de la BHE. Une tendance se dégage pour prédire la survenue d'hypoperfusion secondaire : l'élévation concomitante de Ktrans et de la CMRGlucose.

Conclusion

Cette étude nous permet de mieux comprendre les comportements des paramètres Ktrans, K1, RBF, CMRGlucose, ainsi que leurs apports potentiels pour la compréhension des phénomènes physiopathologiques et cliniques en cas d'HSA, notamment sur la survenue d'ICR.

Mots-clés :

Hémorragie sous-arachnoïdienne ; ischémie cérébrale retardée ; barrière hémato-encéphalique ; Ktrans ; DCE-IRM ; tomographie dynamique par émission de positons.

Abstract

Background

Subarachnoid hemorrhage (SAH) has a high incidence of morbidity and mortality. From the 3rd day onward, delayed cerebral ischemia (DCI) becomes the main focus of management. Impairment of the blood-brain barrier (BBB) seems to be intermingled with its occurrence, either as a cause or a consequence. The objective of this study is to analyze the BBB permeability using the Ktrans parameter, its relationships with cerebral perfusion and metabolism, as well as its clinical correlates.

Methods

The subjects in this study were patients presenting with Fisher grade 3 or 4 SAH. Imaging was performed between the 3rd and 5th days after admission. Ktrans was obtained using dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). Cerebral perfusion and metabolism (CMRGlc) parameters were obtained through dynamic susceptibility contrast MRI (DSC-MRI) and dynamic 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

Findings

As Ktrans is regularly independent of perfusion in our population, it appears to be a reliable parameter for estimating BBB permeability. Its relationship with CMRGlc and general anesthesia needs further clarification. Ktrans is decreased inside an early brain infarction area, its analysis in case of large intraparenchymal hematoma seems to be complex. Perfusion estimations using DSC-MRI and PET both present limitations. Ktrans is more reliable than K1 for assessing BBB permeability. A trend emerges for predicting the occurrence of secondary hypoperfusion : the simultaneous elevation of Ktrans and CMRGlc.

Conclusion

This study provides a description of the parameters Ktrans, K1, RBF and CMRGlc, as well as their potential contribution to pathophysiological and clinical phenomena following SAH, especially regarding the occurrence of DCI.

Keywords :

Subarachnoid hemorrhage ; delayed cerebral ischemia ; blood-brain barrier ; Ktrans ; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging ; dynamic PET.

Table des matières

I	Introduction	22
I. A	Hémorragie sous-arachnoïdienne	22
I. A.1	Généralités	22
I. A.2	Lésions ischémiques précoces	23
I. A.3	Vasospasme et ischémie cérébrale retardée	25
I. A.4	Physiopathologie de l'ischémie cérébrale retardée	26
I. A.5	Implication de la barrière hémato-encéphalique	29
I. B	Étude de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, de la perfusion et du métabolisme cérébraux en imagerie	33
I. B.1	Analyses par IRM	33
I. B.2	Principes de la TEP dynamique au 18-FDG	40
I. C	Études antérieures portant sur l'analyse de la BHE dans l'HSA par imagerie	44
I. D	Objectif de l'étude	45
II	Méthodes	46
II. A	Sujets	46
II. A.1	Critères d'inclusion	46
II. A.2	Critères d'exclusion	47
II. B	Design	48
II. B.1	Prise en charge usuelle des patients	48
II. B.2	Intervention	48

II. C Protocole d'IRM	49
II. C.1 Acquisition	49
II. C.2 Identification des lésions et segmentations	50
II. C.3 Contrôle de qualité des séquences dynamiques	50
II. C.4 Extraction des cartographies paramétriques	50
II. D Protocole de TEP dynamique	51
II. E Données utilisées	52
II. F Extraction des données	53
II. F.1 Atlas utilisés	53
II. F.2 Analyses statistiques	54
III Résultats	55
III. A Description de la population	55
III. B Analyses en sous-groupes	57
III. C K trans : description du paramètre	59
III. D Description des autres paramètres	61
III. D.1 RBF-DSC	61
III. D.2 K1 et CBF-TEP	63
III. D.3 CMRGlu	63
III. E Ktrans et RBF-DSC : corrélat perfusionnel	65
III. E.1 K trans et perfusion élevée	66
III. E.2 Ktrans et suspicion d'hypoperfusion	66
III. F Ktrans et CMRGlu : corrélat métabolique	67
III. F.1 Ktrans et hypométabolisme	68
III. F.2 K trans et hypermétabolisme	69
III. G Ktrans et K1 : corrélation des deux constantes de transfert . .	70
III. G.1 Cas P06	70
III. G.2 Cas P15	71
III. H Relation entre RBF-DSC et CBF-TEP	72
III. I Situations d'intérêt	75

III. I.1 Ktrans et état initial du patient	75
III. I.2 Ktrans et hématome intra-parenchymateux : cas	77
III. I.3 K trans et EBI : exemples de cas	78
III. I.4 Ktrans et hypoperfusion secondaire	81
IV Discussion	91
IV. A Discussion méthodologique	91
IV. B Discussion des résultats	95
IV. B.1 Caractéristiques de la population	95
IV. B.2 Création des groupes "grave" et "non-grave"	96
IV. B.3 Distribution régionale de Ktrans	97
IV. B.4 Comparaison du débit sanguin cérébral par RBF-DSC et CBF en TEP	99
IV. B.5 Relation entre Ktrans et perfusion initiale en DSC	99
IV. B.6 Relation entre Ktrans et K1	100
IV. B.7 Comparaison des rapports entre K1 au RBF et Ktrans au RBF	101
IV. B.8 Relation entre Ktrans et CMRGlu	102
IV. B.9 Ktrans et pathologie	102
IV. B.10 Tableau récapitulatif de Ktrans	107
IV. B.11 Limites et apports de K1	108
IV. C Discussion physiopathologique	114
IV. C.1 Rapports de Ktrans avec les autres paramètres	114
IV. C.2 Ktrans et EBI	115
IV. C.3 Ktrans et hypoperfusion secondaire	115
IV. C.4 L'intérêt de la combinaison des examens	117
IV. D Perspectives et conclusion	118
V Annexes	132

I Introduction

I. A Hémorragie sous-arachnoïdienne

I. A.1 Généralités

L'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme cérébral (HSA) est une maladie grave, responsable d'une mortalité de 25 à 35% [1]. Parmi les survivants, 20% conservent des séquelles physiques importantes [2], ainsi que cognitives à 1 an [3]. Dans notre centre hospitalo-universitaire de Montpellier, parmi les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive, la survie à 1 an est de 63%, et seuls 32% des survivants présentent une évolution clinique jugée favorable ($mRS < 3$) [4].

L'incidence annuelle d'HSA est de 9/100 000 habitants, et peut toucher les sujets jeunes avec un âge médian de survenue de 53 ans [1]. Les facteurs de risque non-modifiables sont le sexe féminin, l'âge, l'ethnicité, les facteurs génétiques (histoire familiale d'HSA, polykystose rénale autosomique dominante, maladie d'Ehler-Danlos de type 4), un antécédent personnel d'HSA, un anévrisme cérébral de plus de 7 mm de diamètre. Dans les facteurs de risque modifiables, on trouve l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'alcoolisme, la consommation de drogues sympathomimétiques, des problèmes financiers ou légaux significatifs récents [5].

La présentation clinique typique est celle d'une céphalée de survenue brutale et sévère « en coup de tonnerre », accompagnée d'un syndrome méningé, caractérisée par des nausées, des vomissements, une photophobie et une raideur de nuque. Le diagnostic est classiquement réalisé par tomodensitométrie ; le sang d'aspect hyperdense est retrouvé dans les citernes de la base, les vallées sylviennes et les sillons interhémisphériques ou interpédonculaires. Ce scanner permet également de rechercher la présence d'hydrocéphalie, d'hémorragie intraventriculaire ou d'hématome intra-parenchymateux ainsi que la présence d'un (ou plusieurs) anévrisme(s) responsable(s) du saignement. Les complications de l'HSA sont classiquement séparées en deux temps, bien qu'un continuum entre les deux processus existe probablement. Les lésions ischémiques précoces (early brain infarction = EBI) surviennent en phase initiale (dans les premières 72h), puis des lésions dites retardées apparaissent entre le 3ème et le 21ème jour.

I. A.2 Lésions ischémiques précoces

Les mécanismes de formation des EBI sont multiples, comme représentés par la figure I.1 .

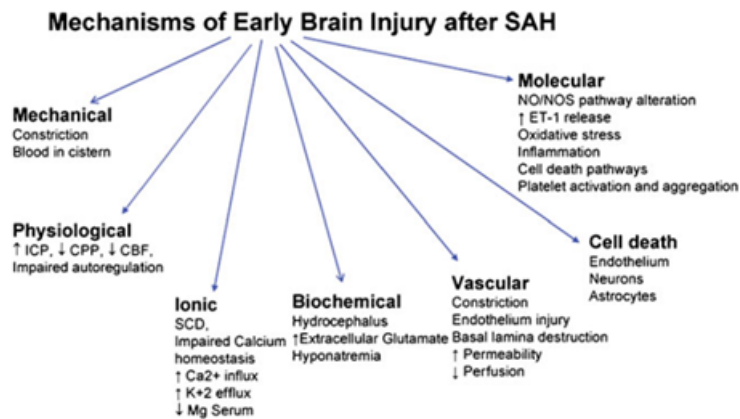


FIGURE I.1 – Mécanismes des EBI (Sehba, 2011) [6]

L'afflux de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens et l'altération de la résorption du liquide céphalo-rachidien entraînent une élévation de la pression intracrânienne (PIC). En phase très précoce de la maladie, le pronostic vital et neurologique dépend essentiellement de la gestion de cette élévation brutale de la PIC, et de sa répercussion sur la pression de perfusion cérébrale (PPC). De nombreux autres mécanismes sont impliqués : le dysfonctionnement de l'auto-régulation cérébrale, la formation de microthrombi, la neuro-inflammation, l'excitotoxicité, les cascades d'apoptose. Ceux-ci sont plus ou moins en lien avec une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ces altérations initiales évoluent avec le temps et peuvent être mises en causes dans la formation de lésions ischémiques retardées (Figures I.2, et I.3). Par exemple, l'équilibre entre la production cérébrale de NO (vasodilatateur) et d'endotheline-1 (ET-1, vasoconstrictrice) peut engendrer soit une vasoconstriction soit une vasodilatation. De même, l'élévation de la métalloprotéinase MMP-9, reflétant indirectement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, initialement très importante, tend à se normaliser avec le temps [7](FiguresI.4).

Time post SAH	Molecular changes
10 min	↓ NO, Platelet activation and intraluminal aggregation
60 min	↓ NO, ↑ Platelet activation and intraluminal aggregation, ↑ ET-1, ↑ Oxidative stress, ↑ Inflammatory cytokines expression
3 hrs	NO ↑ towards recovery, ↑ Platelet activation and intraluminal aggregation, ↑ Oxidative stress, ↑ Inflammatory cytokines expression
24 hrs	↑ NO, ↑ Platelet activation and intraluminal aggregation, ↑ ET-1, ↑ Oxidative stress, ↑ inflammatory cytokines
72 hrs	↑ NO, ↑ Platelet activation and aggregation, ↑ ET-1, ↑ Oxidative stress, ↑ Inflammatory cytokines expression

Within first 72 hrs after SAH	→ ↑ROS	→ ↓Antioxidant systems	→ Poor clinical status
			→ Poor outcome

FIGURE I.2 – Evolution temporelle des changements moléculaires[6].

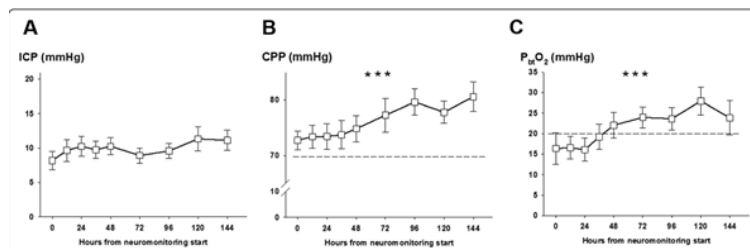


FIGURE I.3 – Evolution temporelle de la PIC, PPC et PtiO₂ [7].

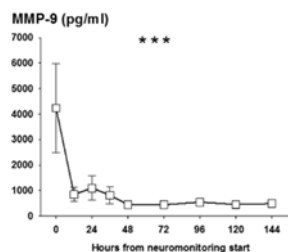


FIGURE I.4 – Evolution temporelle de la concentration cérébrale en MMP-9 [7].

I. A.3 Vasospasme et ischémie cérébrale retardée

Dans un second temps, entre le 3ème et le 21ème jour peuvent survenir le vasospasme et l'ischémie cérébrale retardée (ICR). Le vasospasme est défini par un rétrécissement du calibre des artères intracrâniennes, authentifié par angiographie ou angioscanner. L'ICR est définie par l'apparition d'un déficit neurologique focal, ou une baisse d'au moins 2 points du score de Glasgow, durant au moins 1 heure ; le déficit neurologique n'est retenu que s'il était absent immédiatement après la procédure d'exclusion anévrismale, et s'il n'est pas explicable autrement que par une complication spontanée de l'HSA [8]. Sont exclus de cette définition les complications liées au resaignement, à l'hydrocéphalie, à l'œdème cérébral et aux dysfonctions systémiques. On peut inclure dans l'ICR, les infarctus (symptomatiques ou silencieux), visibles en imagerie dans les 6 semaines suivant l'HSA, non présents dans les 48 heures suivant la sécurisation de l'anévrisme, non explicables autrement que par une complication spontanée de l'HSA. L'incidence de l'ICR est d'environ 30% [8].

Les facteurs de risque associés à sa survenue sont le tabagisme, l'hyperglycémie et l'hydrocéphalie [9]. Certains auteurs retiennent également le score WFNS et le grade de Fisher modifié [10]. L'ICR, bien que rarement mortelle, peut aboutir à une impotence fonctionnelle dramatique. Le handicap résultant peut être responsable de répercussions socio-économiques majeures.

I. A.4 Physiopathologie de l'ischémie cérébrale retardée

Voir au-delà du vasospasme

Le mécanisme de la survenue d'ischémie cérébrale retardée reste encore non totalement élucidé. Historiquement, comme celle-ci survenait la plupart du temps concomitamment à l'apparition du vasospasme, le phénomène d'ICR a été expliqué comme secondaire à une atteinte macrocirculatoire, altérant la perfusion cérébrale par sténose des gros vaisseaux. Cette théorie a été mise en défaut par des cas fréquents d'ICR sans vasospasme associé, et des cas de vasospasme sévère avec altération de la perfusion sans ICR [11]. La Nimodipine est le traitement historique du vasospasme et de l'ischémie cérébrale retardée. Le niveau de preuve de son efficacité est faible, mais elle continue à être largement utilisée en pratique courante du fait de son bénéfice potentiel, comparativement aux faibles risques d'effets indésirables [12]. Son mécanisme d'action supposé est celui d'une inhibition de l'entrée d'ions calcium dans les cellules musculaires lisses péri-vasculaires, luttant ainsi contre le vasospasme. Or la principale étude ayant réussi à montrer une diminution de l'incidence des ICR par l'administration de Nimodipine, n'a pas montré de diminution d'incidence du vasospasme [13]. Cela valide un mécanisme physiopathologique d'ICR qui va au-delà des sténoses macrovasculaires, et potentiellement d'autres propriétés neuroprotectrices de la Nimodipine, par exemple sur la survenue de microthrombi et de la dépolarisation corticale [14]. *A contrario*, le Clazosentan a réussi à montrer une réduction de la vasoconstriction angiographique, mais n'a pas démontré de bénéfice clinique [15].

Dans la même logique de traitement axé sur la macrocirculation, l'angioplastie prophylactique au ballon permet de réduire le vasospasme et le recours à une angioplastie curative, mais sans bénéfice clinique [16]. Pour résumer, bien que l'altération de la macrocirculation par le vasospasme participe possiblement à la survenue d'ICR, notamment en cas de perte de l'autorégulation cérébrale [17], cette seule explication ne suffit pas.

Hypothèses physiopathologiques

Pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques évoqués plus bas, la figure I.5 ci-dessous rappelle l'ensemble des éléments composant l'unité neurovasculaire.

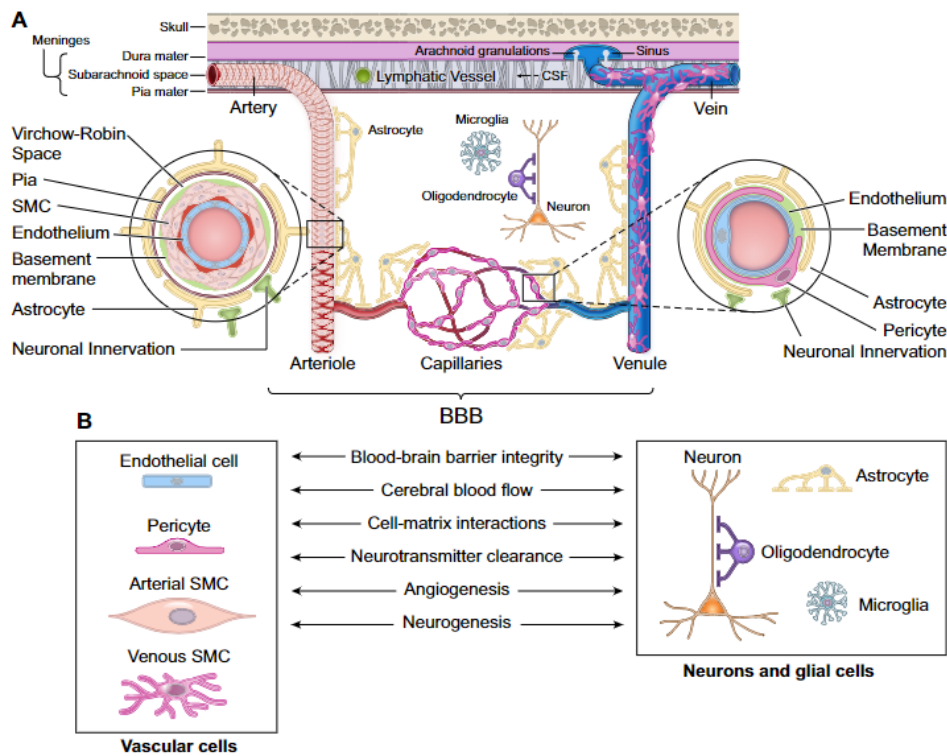


FIGURE I.5 – Eléments composant l'unité neurovasculaire [18].

Plusieurs pistes expliquant la survenue d'ICR sont explorées, et celles-ci sont souvent intriquées, comme le présente la figure I.6.

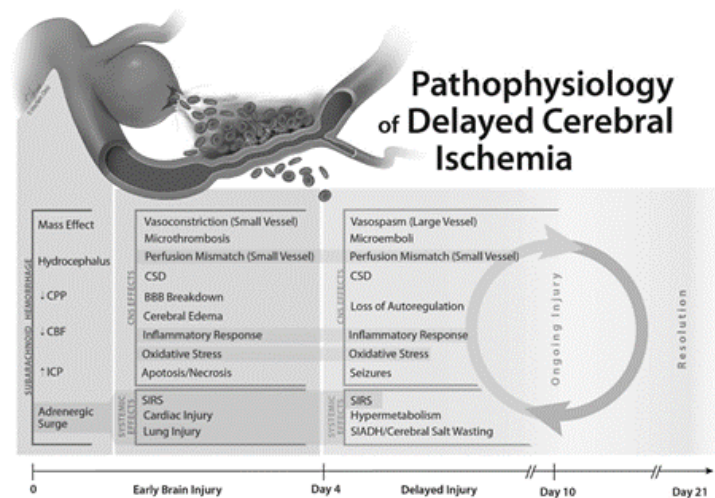


FIGURE I.6 – Physiopathologie de l'ICR [19].

Tout d'abord, on peut citer le phénomène de « no-reflow », par vasoconstriction persistante et/ou thrombose des capillaires malgré la restauration d'une pression de perfusion cérébrale correcte. Des microthrombi peuvent se former suite à la libération de facteurs procoagulants non compensée par la fibrinolyse. De plus, un spasme microvasculaire, par activation des péricytes et des muscles lisses artériolaires, pourrait empêcher les érythrocytes de passer le lit capillaire. Par ailleurs, le couplage perfusion-métabolisme peut être altéré par l'inflammation et le stress oxydatif, qui provoquent une vasoconstriction excessive artériolaire [19] [20].

De plus, la dépolarisation corticale envahissante (« Cortical Spreading Depolarization » (CSD)), une onde de dépolarisation neuronale et gliale, soutenue et se propageant dans plusieurs directions, et se trouvant impliquée dans les anomalies de régulation neurovasculaire retrouvées dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, les traumatismes crâniens et les migraines, est aussi incriminée dans l'ICR. La CSD est habituellement suivie d'une vasodilatation avec une augmentation de la perfusion cérébrale. Ce-

pendant, dans l'HSA le phénomène inverse est retrouvé ; la CSD est associée à une vasoconstriction artériolaire sévère, avec une hypoperfusion prolongée [21]. Tout comme dans les crises d'épilepsie, elle peut également être responsable d'un stress métabolique majeur.

Enfin, la neuroinflammation semble jouer un rôle important [22]. Celle-ci peut être engendrée par la présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien, l'activation microgliale et la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

I. A.5 Implication de la barrière hémato-encéphalique

La rupture de la BHE dans l'HSA a été montrée par Sasaki dès 1985 [23], dans un modèle expérimental canin. La présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens induisait une augmentation de la perméabilité de la BHE, indépendamment de l'élévation de la PIC. L'étude en microscopie électronique montrait une ouverture des jonctions entre cellules endothéliales.

Constitution de la BHE

La BHE a pour rôle de limiter l'entrée de composants toxiques (cellulaires, plasmatiques et autres pathogènes) dans le système nerveux central (SNC). Elle régule le transport de molécules entrant et sortant du SNC, pour assurer son bon fonctionnement. Cette barrière est constituée de l'association de plusieurs cellules reliées par différents types de jonctions I.7 [18]. Les cellules endothéliales sont liées entre elles par des jonctions adhérentes, des jonctions communicantes, et des jonctions serrées. Elles sont entourées d'une membrane basale, puis de péricytes et de pieds astrocytaires. Les jonctions serrées sont constituées des protéines claudines et d'occludines, limitant la diffusion paracellulaire d'ions et de solutés à travers la BHE. Elles sont connectées aux filaments d'actines par des protéines Zonula Occludens

(ZO). La rupture de cette barrière peut aboutir à plusieurs dysfonctionnements, contribuant à la survenue de troubles neurologiques, observées dans de nombreuses pathologies comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, l'épilepsie etc...

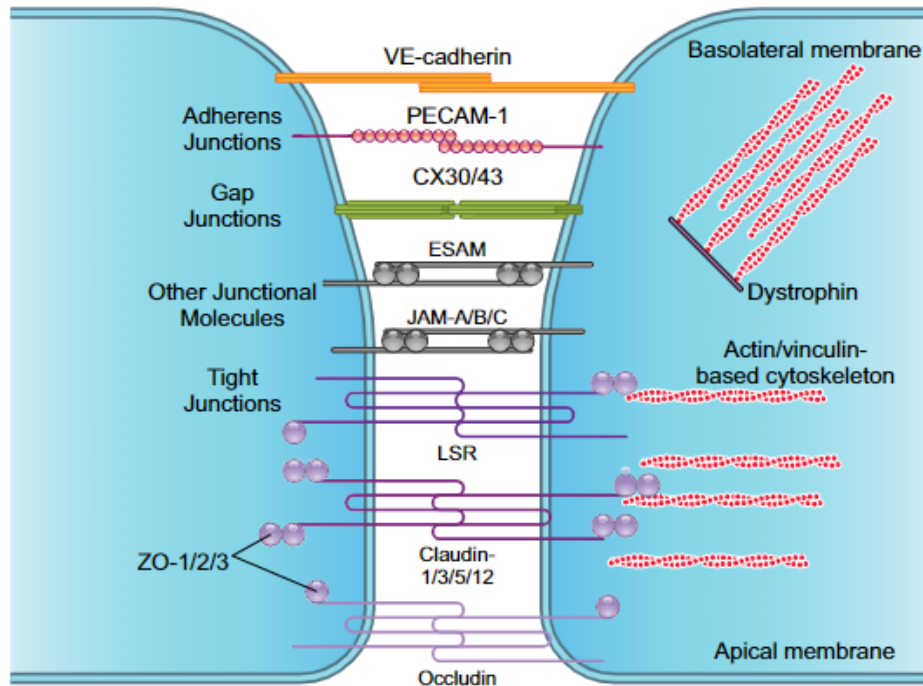


FIGURE I.7 – Connexions endothéliales cérébrales [18].

Mécanismes de rupture et conséquences

L'hypoxie initiale active la cascade d'apoptose entraînant la mort cellulaire astrocytaire et endothéliale. L'apoptose des astrocytes et les dommages sur la membrane basale provoquent la libération de Matrice Metalloproteinase-9 (MMP-9), altérant les protéines de la jonction serrée (ZO-1, occludin et claudin-5), rendant la BHE perméable [24]. La CSD active et majeure également la production de MMP-9 [25]. La génération de thrombine par l'activation de la cascade de coagulation, le stress oxydatif induit par la présence d'hémoglobine, et l'inflammation sont également des causes de rupture de la

BHE [24].

Les conséquences de cette rupture de la BHE sont multiples [26] comme montré sur la figure I.8. Elle peut être responsable d'une vasoconstriction excessive, d'un gonflement des pieds astrocytaires obstruant la lumière des vaisseaux, de dommages aux cellules neuronales et gliales, d'œdème vasogénique cérébral, de microthromboses, et de neuroinflammation. La rupture de la BHE provoque l'afflux de cellules inflammatoires dans la paroi artérielle, stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF- α , et aboutit à une inflammation locale et systémique dérégulée. Cette rupture est également responsable d'une activation de la microglie, qui elle-même majore la neuro-inflammation. Enfin, il est suggéré que les hypoperfusions observées lors des CSD et leur évolution vers des crises épileptiques, sont en lien avec les anomalies de perméabilité de la BHE [27].

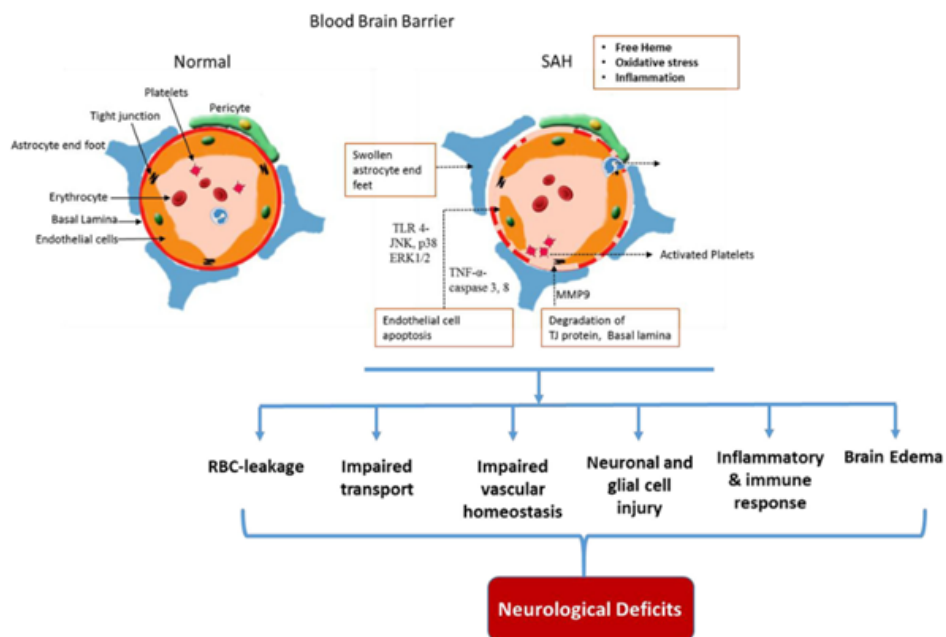


FIGURE I.8 – Conséquences de la rupture de la BHE [26].

Techniques d'évaluation de la perméabilité de la BHE

Plusieurs techniques existent pour évaluer la perméabilité de la BHE, avec leurs avantages et leurs inconvénients, comme présentées dans la figure I.9.

	Advantages	Disadvantages ^b
Radioisotope tracers (e.g. [¹⁴ C] or [³ H] sucrose and dextran)	Sensitivity; range molecular weight tracers; simultaneous vascular volume measurement (multi-tracer); quantification	Single time point; relative lack of spatial resolution (tissue sampling or even autoradiography); cost; radioactive
Tracer/biochemical assay (e.g. Evans blue albumin)	Ease; low cost; quantifiable, Evans blue albumin traces an endogenous molecule	Single time point; concerns not all Evans blue is albumin bound; lack spatial resolution
Fluorescent tracer/assay (e.g. FITC and rhodamine-labeled inulin and dextrans)	Ease; low cost; quantifiable; potential range molecular weight tracers	Single time point; lack spatial resolution
Fluorescent tracer/microscopy (e.g. FITC and rhodamine-labeled inulin and dextrans)	Excellent spatial resolution; can assess extravascular tracer, area and degree of BBB disruption; range molecular weight tracers	Single time point; generally semi-quantification
Endogenous tracer/Western blot (e.g. IgG and albumin)	Ease, relative low cost; potential physiological importance of tracers	Single time point, relative lack of spatial resolution; back flux of tracer (volume distribution vs. permeability)
Endogenous tracer/microscopy (e.g. IgG and albumin)	Excellent spatial resolution; can assess extravascular tracer, area and degree of BBB disruption; physiological import of tracers	Single time point, generally semi-quantification
Tracer Two Photon Imaging (e.g. FITC- and rhodamine labeled compounds)	Multiple time points; excellent spatial resolution; different sized tracers; combination with other BBB assessment (e.g. GFP-tagged claudin-5)	Cost, equipment and expertise required, limited to close to brain surface (problem ICH models), generally semi-quantification
Tracer Magnetic Resonance Imaging (e.g. Gd-DPTA)	Multiple time points; can be used with MRI assessments of brain injury	Cost, equipment and expertise required, lack of spatial resolution, generally semi-quantification

FIGURE I.9 – Techniques d'évaluation de la perméabilité de la BHE [24].

Afin d'étudier cette perméabilité dans une cohorte de patients atteints d'HSA, nous nous sommes tournés vers l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

I. B Étude de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, de la perfusion et du métabolisme cérébraux en imagerie

I. B.1 Analyses par IRM

Méthodes

La stratégie la plus couramment utilisée pour analyser la perfusion et la perméabilité cérébrale consiste à analyser la cinétique temporelle du passage à travers les tissus d'un agent de contraste. Lorsque le réhaussement positif est utilisé (effet T1), la technique est appelée « Dynamic Contrast Enhanced-MRI » (DCE-IRM). Lorsque le réhaussement négatif est utilisé (effet T2*), la technique est appelée « Dynamic Susceptibility Contrast-MRI » (DSC-IRM). La DSC-IRM ne permet pas a stricto sensu d'explorer la perméabilité. Son analyse implique en théorie que la BHE soit imperméable à l'agent de contraste. L'exploration de la perméabilité de la BHE s'effectue en utilisant la DCE-IRM. Au niveau cérébral, comparativement à la DCE-IRM, la DSC-IRM permet une estimation plus précise du flux, en raison d'une faible relaxation T1, mais haute relaxation T2 du produit de contraste lors du premier passage.

Une alternative pour explorer la perfusion cérébrale est la technique de l'"Arterial Spin Labeling" (ASL). Elle présente l'avantage de ne pas recourir à l'utilisation d'un produit de contraste exogène. La perfusion est estimée en marquant les noyaux d'hydrogène de l'eau intravasculaire artérielle par une ou plusieurs impulsions radiofréquences.

Enfin, le métabolisme glucidique pourrait être étudié par le transfert de saturation par échange chimique au glucose «Chemical Exchange Saturation Transfert» (glucoCEST) et le rehaussement par glucose «Dynamic Glucose Enhanced» (DGE-MRI).

Dans les paragraphes suivants, nous ne détaillerons que les techniques utilisées pour cette étude.

DCE-IRM et Ktrans

Le principe de l'examen est basé sur l'analyse de la variation temporelle du réhaussement tissulaire induite par le produit de contraste, pendant l'acquisition répétée d'images sur plusieurs niveaux de coupe, en séquences T1, sur une longue période.

Le produit de contraste de choix pour l'examen est le Gadolinium, du fait de son faible poids moléculaire, lui permettant de passer plus facilement à travers la paroi vasculaire vers le tissu environnant. Le tissu environnant se réhausse de manière plus importante en cas d'élévation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Plusieurs logiciels sont disponibles pour analyser les séquences, permettant d'étudier les échanges entre les secteurs plasmatique et tissulaire. Ils génèrent des courbes de cinétique temporelle de concentration dans chaque région d'intérêt (ROI) ou par voxel, d'en déduire différents paramètres cinétiques, et d'en générer une cartographie.

L'analyse des courbes de concentration permet de déduire des paramètres dits semi-quantitatifs suivants : AUC (Area Under Curve), Peak, TTP (Time To Peak), Wash-in, et Wash-out.

L'application d'un modèle pharmacocinétique permet ensuite d'obtenir des paramètres dits quantitatifs, en prenant en compte la fonction d'entrée artérielle (Arterial Input Function ou AIF : contribution au signal de l'artère alimentant le territoire étudié).

Les paramètres obtenus seront théoriquement comparables d'un examen ou patient à un autre, sous réserve de conditions d'acquisition strictement identiques. De nombreux modèles mathématiques existent, plusieurs auteurs ayant contribué à leur développement, et notamment en neuroima-

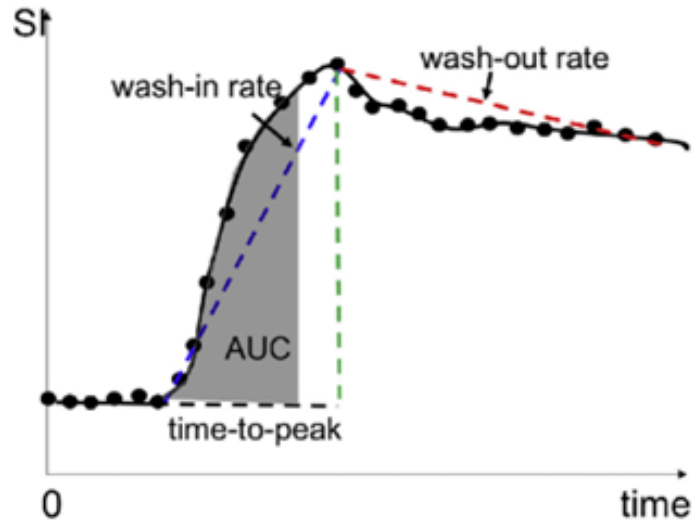


FIGURE I.10 – Paramètres semi-quantitatifs obtenus en DCE [28].

gerie [29][30]. Chaque modèle présente ses avantages et ses limites. Le choix dans l'étude du cerveau se base notamment sur l'importance présumée (ou l'absence) de fuite *via* la BHE, de la perfusion cérébrale, du temps d'acquisition, d'artefacts, des résolutions temporelle et spatiale...[30]. Le modèle utilisé dans notre étude est celui dit de Tofts étendu [31]. Il s'agit d'un modèle à deux compartiments, supposant un échange entre le compartiment plasmatique (C_p) et le secteur extracellulaire extravasculaire (C_e), à travers une membrane. L'équation suivante décrit la cinétique temporelle de la concentration tissulaire (C_t) au cours du temps fonction de la concentration plasmatique (C_p), selon le modèle de Tofts étendu.

$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(t') e^{-(k^{Ep})(t-t')} dt' + V_p C_p(t)$$

Les paramètres quantitatifs obtenus sont alors les suivants :

- V_p est le volume plasmatique par unité volumique de tissu (unité arbitraire)
- V_e est le volume de l'espace extracellulaire extravasculaire par unité volumique de tissu (unité arbitraire)

- **Ktrans** est la constante de transfert volumique du produit de contraste de l'espace plasmatique à espace extracellulaire extravasculaire. C'est le produit de la perméabilité par la surface d'échange, par unité volumique de tissu. Elle s'exprime en min^{-1} . Son interprétation peut parfois être complexe.
 - Dans les cas où la fuite de produit est minime par rapport à la perfusion (situation de perméabilité limitante), **Ktrans** reflète la perméabilité capillaire.
 - Si la fuite est plus importante, **Ktrans** représente une combinaison de la perméabilité et de la perfusion
 - Si la fuite est majeure ou que la perfusion est très diminuée (situation de flux limitant), alors **Ktrans** tend vers la perfusion
- **KEp** est la constante de transfert de l'espace extracellulaire à l'espace plasmatique (unité en min^{-1}).

Une illustration du modèle pharmacocinétique est donnée en Figure I.11. Des exemples de courbes de réhaussements sont données en Figure I.12.

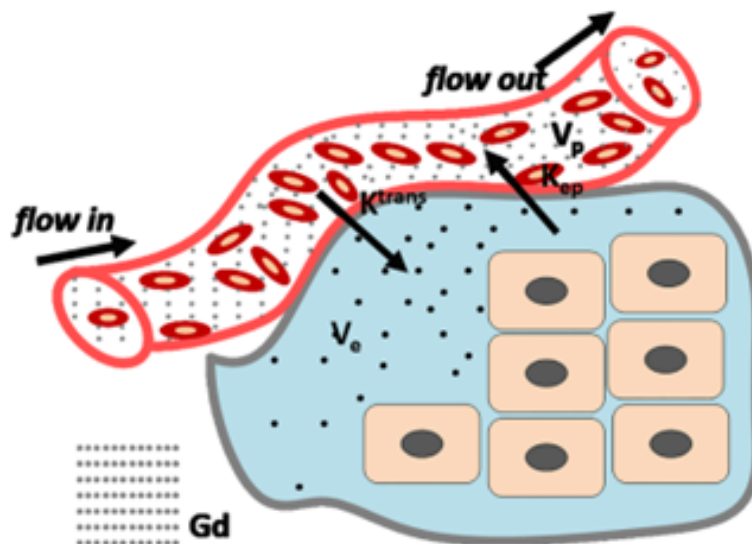


FIGURE I.11 – Illustration du modèle de Tofts étendue [32].

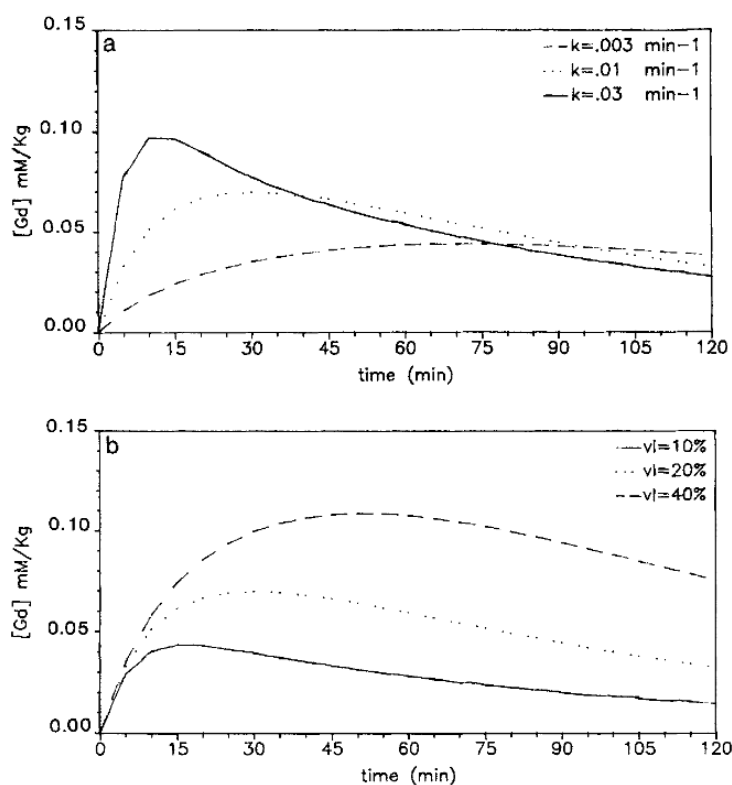


FIGURE I.12 – Courbes de réhaussement tissulaire, selon la variation des paramètres quantitatifs [33].

Au-dessus : Aspect de la courbe pour un V_e fixe, et K_{trans} variable. K_{trans} représente la pente initiale du réhaussement. Au-dessous : Aspect de la courbe pour un K_{trans} fixe, et un V_e variable. V_e représente la concentration maximum du rehaussement

Des cartographies paramétriques sont ensuite obtenues (Figure I.13).

L'intervalle des valeurs de K_{trans} attendues dépend de nombreux facteurs, notamment du protocole d'acquisition et du modèle cinétique. Ci-dessous un tableau présentant quelques valeurs de K_{trans} I.14.

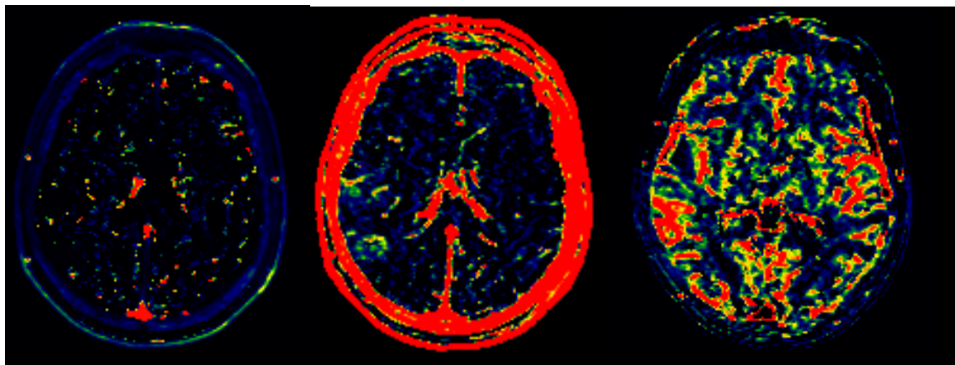


FIGURE I.13 – Exemples de cartes paramétriques de DCE-IRM pour un patient présentant un EBI.

A gauche : K^{trans} , Au milieu : V_e , A droite : V_p

Pathology	$K^{trans} (10^{-2} \text{ min}^{-1})$			
	Conventional Tofts	Modified Tofts	Patlak	Other
Normal appearing tissue				
Mixed gray and white matter	–	0.40/1.70 [0.30 - 0.50]/[0.40 - 3.00]	0.39/0.03 [0.00 - 0.06]	0.01 [0.00 - 0.32]
White matter	–	1.60	0.20 [0.04 - 0.84]	0.04
Gray matter	–	–	0.08 [0.05 - 0.89]	–
Tumor tissue				
Mixed	6.00 [-0.37 - 25.00]	34.00	–	–
Glioma	16.60 [2.00 - 124.00]	7.95/12.60 [1.90 - 21.40]/[2.09 - 13.80]	3.10/0.97 [1.20 - 3.60]	0.70/6.25 [1.70 - 13.00]
Meningeoma	37.40 [27.80 - 47.00]	–	–	–
Astrocytoma	14.30 [2.80 - 111.00]	–	–	–
Stroke lesion				
Ischemic	–	–	0.84/0.35 [0.15 - 0.41]	1.94 [0.78 - 3.10]
Hemorrhagic	–	–	–	5.50
Multiple sclerosis lesion	2.23 [0.92 - 3.53]	–	–	0.98
Neurocysticercosis	3.50 [2.00 - 5.00]	–	–	–
Tuberculoma	242.50 [204.00 - 281.00]	–	–	–
Infective lesion	210.00	–	–	–
Traumatic injury	–	3.80 [0.19 - 4.90]	–	–

FIGURE I.14 – ([34].

Les valeurs sont des médianes [intervalle], en noir chez l'homme, en orange chez l'animal.

DSC-IRM et RBF

La technique étudie la variation temporelle de signal du produit de contraste, lors de son premier passage, en faisant l'hypothèse d'une absence de sa diffusion et de sa recirculation. Les images sont acquises de manière répétée sur plusieurs coupes, en séquences T2*. Le produit de contraste, dans notre étude du Gadolinium, induit une diminution du signal en T2*. Comme en pratique la recirculation se produit, les courbes de concentration sont ajustées par une fonction gamma-dérivée. Puis, en utilisant une déconvolution de la courbe par l'AIF, les paramètres illustrés en Figure I.15 sont obtenus :

- le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) : volume de sang contenu dans les capillaires par unité de volume tissulaire (donné en ml/100mL), qui correspond à l'aire sous la courbe,
- le temps de transit moyen (MTT) : temps pour qu'un certain volume de sang passe dans la circulation capillaire (en secondes),
- le flux sanguin cérébral relatif (rCBF, dénommé **RBF** dans notre étude) : flux capillaire par unité de tissu (en ml/100mL/min) ; la quantification absolue est gênée par des effets de volume partiel, et nécessite une conversion utilisant des constantes qui ne sont pas toujours connues (appareil d'imagerie, agent de contraste etc...) ; Le rCBF (ou RBF) résulte de la division du rCBV par le MTT.

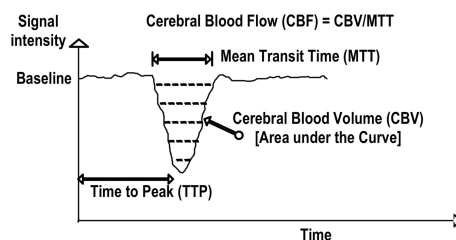


FIGURE I.15 – Paramètres semi-quantitatifs DSC [35].

I. B.2 Principes de la TEP dynamique au 18-FDG

Le glucose étant le principal substrat énergétique du système nerveux, l'analyse de son utilisation par la TEP dynamique au 18-Fluorodeoxuglucose (18-FDG) permet d'apprécier la perfusion et le métabolisme glucidique au niveau cérébral (Cerebral Metabolic Rate of Glucose = CMRGlu) En pratique courante, la technique utilisée est celle de l'acquisition statique (acquisition d'une seule image reconstruite), qui est réalisée durant une dizaine de minutes, à environ 30 minutes de l'injection intraveineuse du traceur. Le calcul du CMRGlu utilise des constantes obtenues en moyennant les valeurs obtenues chez un cerveau normal, mis à défaut en cas de situation pathologique [36]. La cartographie obtenue est alors qualitative et relative.

L'obtention d'une valeur quantitative du CMRGlu nécessite une approche dynamique. Elle repose sur l'analyse de la cinétique temporelle de la concentration en 18-FDG, par l'acquisition de plusieurs images à différents intervalles de temps.

Modèle pharmacocinétique

La technique est inspirée du modèle tricompartimental développé par Sokoloff et al [37], adapté par Phelps et al [38] et présenté dans la figure I.16. Le FDG circulant dans le compartiment plasmatique (C_p) passe vers le compartiment tissulaire (C_i) à travers la BHE *via* le même transporteur que le glucose. Le FDG présent dans le tissu cérébral peut revenir dans le plasma *via* un transporteur. Le compartiment tissulaire est lui-même divisé en deux : un premier compartiment dit précurseur (CE), contenant du FDG libre, puis le FDG libre passe dans un second compartiment dit métabolique (CM) pour y subir une phosphorylation en FDG-6-phosphate (FDG-6P) par l'hexokinase, et s'y accumuler. En effet, contrairement au glucose-6-phosphate qui poursuit la voie de la glycolyse en étant métabolisé en fructose-6-phosphate, le FDG-6P ne l'est pas. Le FDG-6P peut être hydrolysé en retour en FDG

par une phosphatase, mais cette activité est infime dans le cerveau, et n'influe pas sur les résultats. Ce modèle repose sur la supposition que le FDG-6P est piégé dans le tissu durant le temps de l'examen, qui ne dépasse pas une heure [38][36]. Les passages entre divers compartiments sont déterminés par les constantes K1, K2, K3 et K4 (K4 étant considéré négligeable selon les modèles pharmacocinétiques). Ces paramètres sont exprimés en min⁻¹.

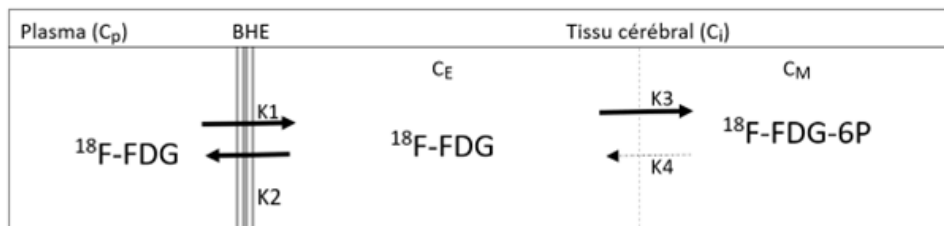


FIGURE I.16 – Modèle compartimental de Phelps, extension de Sokoloff. Compartiments : Cp plasmatique, CE précurseur, CM métabolique.

L'étude de la cinétique temporelle des courbes de concentrations plasmatique et tissulaire permet de calculer les différentes constantes (K1 à K4), ainsi que la CMR_{Glu}.

Métabolisme cérébral et CMR_{Glu}

La détermination de la CMR_{Glu} (exprimée en μmol/100g/min) est effectuée à partir de l'équation suivante [38] :

$$CMR_{Glu} = \frac{Glycémie}{LC} \times K_i$$

avec

$$K_i = \frac{K1 \times K3}{K2 + K3}$$

K_i représente donc la captation cellulaire du FDG et sa probabilité d'être phosphorylée. LC (Lumped Constant) représente un facteur de correction pour la différence de comportement entre le glucose et le FDG, en termes de transport et de phosphorylation. La valeur retenue de LC dans notre étude

est de 0,52 [39].

La détermination de K_i a été réalisée par la méthode graphique de Patlak [40][41], choisie pour sa meilleure robustesse comparativement à la détermination par une méthode des moindres carrés (LLS) [42]. Ce modèle suppose l'absence de déphosphorylation ($K_4 = 0$), majoritairement une unidirectionnalité du transfert, et que la contribution vasculaire à la mesure de la concentration tissulaire (V_p) est négligeable. Une fois qu'une situation d'équilibre entre le compartiment plasmatique et le compartiment tissulaire est atteinte, K_i est alors obtenue par régression linéaire de cette expression :

$$\frac{C_i(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + \frac{K_1 K_2}{(K_2 + K_3)^2}$$

La méthode de Patlak ne permet cependant pas de calculer K_1 .

K1 : perfusion cérébrale et perméabilité de la BHE

La constante de temps K_1 , qui évalue l'ensemble du processus permettant le passage du FDG du compartiment plasmatique au compartiment tissulaire à travers la BHE, reflète donc à la fois le débit sanguin cérébral régional et la perméabilité de la BHE.

La détermination de K_1 a été réalisée dans notre étude par une méthode de régression utilisant les moindres carrés (« Linear Least Square », (LLS)) [43]. Cette méthode présente l'avantage d'être moins chronophage, et reste malgré tout fiable comparativement à la méthode de référence par « Nonlinear Least Square » (NLS) [44] [42]. La méthode et son équation ne seront pas détaillées ici. Elle implique une intégrale double pour obtenir un système linéaire, corrélant les différentes constantes aux intégrales de la courbe d'activité tissulaire et de la fonction d'entrée artérielle.

Une fois $K1$ obtenue, on peut obtenir une estimation du débit sanguin cérébral CBF (exprimé en ml/g/min) à partir de l'équation suivante :

$$CBF = \frac{K1}{E}$$

E étant le coefficient d'extraction du FDG. La valeur retenue dans notre étude pour E est de 18%, appliquée pour l'intégralité du cerveau. Cependant, c'est un paramètre qui dépend du débit sanguin et des conditions physiopathologiques sous-jacentes.

I. C Études antérieures portant sur l'analyse de la BHE dans l'HSA par imagerie

La figure I.17 présente les études ayant porté sur la perméabilité de la BHE dans l'HSA.

Publication	Modality	Study design	Time to scan	Sample size	Outcome measures	Findings
Lublinsky et al. [43]	MRI	Retrospective analysis of data from prospective co-operative studies	t1 = 24-48 h t2 = 3-9 days t3 = 10-19 days t4 = > 59 days	124	Poor outcome = eGOS ≤ 5 Favourable outcome = eGOS > 5 Abnormal brain tissue BBB dysfunction	NBT with BBBBD had higher probability of becoming ABT Brain volume with BBBBD larger in progressive disease course vs non-progressive disease course
Russin et al. [62]	DCE-MRI	Prospective	Day 4	20	Development of DCI	$\uparrow K^{trans}$ in patients with DCI compared to radiographic only or no vasospasm/ischaemia
Ivanidze et al. [34]	CTP	Retrospective analysis of consecutive patients	Within 72 h	22	Permanent neurological deficit mRS 3-6 at discharge	$\uparrow PS$, V_e and $\downarrow k_{ep}$ associated with unfavourable outcome
Murphy et al. [48]	CTP	Prospective cohort	Within 72 h	50	Functional outcome (mRS) @ 3 months Radiological evidence of infarction (2 weeks to 3 months)	No associations between MTT, CBF, PS and mRS $\uparrow MTT$ in patients with subsequent DCI and infarction
Ivanidze et al. [36]	CTP	Prospective cohort	Within 72 h Day of deficit* Day 6-8**	21	Radiological evidence of infarction	$\uparrow PS$ predicts region of subsequent infarction No difference in CBF and MTT in regions of subsequent infarction
Kishore et al. [38]	CTP	Retrospective cohort	4-384 h	83	Prediction of BBBP	$\uparrow BBBP$ proportional to CBV and MTT

FIGURE I.17 – Etudes antérieures (Amoo, 2021)[45]

A notre connaissance, une seule d'entre-elles [46] a utilisé la DCE-IRM et exploré l'incidence de l'ICR. Les auteurs avaient conclu que les valeurs de K_{trans} étaient plus élevées chez les patients ayant développés des ICR, comparativement à ceux ayant développé un vasospasme radiologique seul, et ceux indemnes de vasospasme. Il est à noter que les techniques d'acquisition et le modèle pharmacocinétique alors choisi, utilisant la méthode de Patlak, diffèrent des nôtres.

I. D Objectif de l'étude

En résumé, plusieurs mécanismes sont impliqués et intriqués dans la formation d'ICR. Celles-ci peuvent être la cause et/ou la conséquence de la rupture de la BHE.

L'objectif de cette étude est de mesurer la perméabilité de la BHE dans l'HSA, par analyse du paramètre K_{trans} obtenu en DCE-IRM. Nous allons étudier les caractéristiques de K_{trans} selon

- la perfusion cérébrale (altérée ou non),
- le métabolisme cérébral (altéré ou non)
- et les caractéristiques cliniques du patient.

Nous allons également comparer K_{trans} et K_1 (les constantes de transfert du secteur plasmatique ou secteur tissulaire, respectivement en IRM et en TEP). Enfin nous comparerons les mesures de perfusion cérébrale par DSC-IRM, et par TEP-FDG.

II Méthodes

La présente étude est réalisée chez les patients inclus dans l'étude PREDISP, étude pilote, prospective, interventionnelle, monocentrique réalisée dans le service de neuro-réanimation et celui des soins continus de neurosciences du Centre Hospitalier Universitaire Gui de Chauliac de Montpellier. Elle constitue une analyse préliminaire des premiers patients inclus entre le 23/07/2020 et le 10/05/2023. L'étude PREDISP a été approuvée par le comité d'éthique et enregistrée sur ClinicalTrials. Elle est décrite plus en détails dans l'article située en fin d'annexe V.

II. A Sujets

II. A.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de l'étude PREDISP sont les suivants :

- un consentement écrit à la participation dans l'étude doit être obtenu auprès du sujet, d'un représentant légal ou d'un proche,
- hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus,
- hémorragie sous-arachnoïdienne attestée par scanner, et survenant dans les dernières 72 heures
- rupture du sac anévrysmal confirmée par angioscanner ou angiographie, sécurisation avec succès par clipping chirurgical ou exclusion par voie endovasculaire,

- sujets à haut risque d'infarctus cérébral retardé : grades de Fisher modifiés 3 ou 4.
- femme en âge de procréer uniquement si le test de grossesse est négatif.

II. A.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude PREDISP sont les suivants :

- hémorragie sous-arachnoïdienne par autre cause qu'une rupture de sac anévrysmal
- arrêt cardiaque
- contre-indication à l'IRM ou la TEP-18-FDG
- hypersensibilité au gadolinium ou au meglumine
- débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min
- hypertension intracrânienne persistante (PIC > 20 mmHg pendant plus de 20 minutes)
- défaillance d'organe significative et concomitante parmi : hypotension artérielle avec PAS < 90 mmHg réfractaire au traitement ; œdème pulmonaire ou pneumonie sévère non résolutive avec PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg ; défaillance cardiaque sévère nécessitant un support inotrope,
- patient moribond, en arrêt de soins, ou avec consigne de « non-réanimation »,
- population vulnérable (mineur, prisonnier, sous tutelle),
- femme enceinte ou allaitante.

II. B Design

II. B.1 Prise en charge usuelle des patients

Tous les patients sont soignés selon les pratiques usuelles du service. Le vasospasme et l'ischémie cérébrale retardée sont dépistées régulièrement par Doppler transcrânien et angioscanner de perfusion. Le rythme de réalisation de ces examens est laissé à l'appréciation du médecin.

La Nimodipine est administrée de manière systématique sauf en cas de mauvaise tolérance. Au début de l'étude, la Milrinone n'a pas été administrée de manière systématique, mais uniquement de manière curative, en cas de vasospasme serré et/ou d'hypoperfusion, suspectés par scanner de perfusion ou par Doppler transcrânien. Au fur et à mesure de l'étude, la Milrinone a été plus largement utilisée de manière préventive (en l'absence de vasospasme avéré) dans le cadre de modifications des pratiques courantes dans le service.

En cas de vasospasme grave avec un retentissement perfusionnel significatif, les posologies de Milrinone sont augmentées, et un recours à une angioplastie chimique (injection in-situ intra-artérielle d'un mélange Nimodipine/Milrinone) ou mécanique a pu avoir lieu. Cette décision est prise en concertation entre neuroradiologues interventionnels et réanimateurs.

II. B.2 Intervention

L'hôpital Gui-de-Chauliac présente l'avantage que les services de neuro-réanimation, de neuroradiologie et de médecine nucléaire sont présents dans le même bâtiment.

Des examens d'imagerie par IRM multimodale et TEP-18-FDG sont réalisés dans les 3 jours après la sécurisation de l'anévrisme. La réalisation est régulièrement effectuée dans les premières 24 heures d'hospitalisation.

Une IRM est également effectuée au 21ème jour d’hospitalisation, pour diagnostiquer les infarctus par ICR, définis par des lésions non présentes dans les 48 heures après sécurisation de l’anévrisme, et non attribuables à d’autres causes (notamment attribuables aux gestes chirurgicaux de dérivation ventriculaire, de clipping ou d’embolisation par voie endovasculaire).

II. C Protocole d’IRM

II. C.1 Acquisition

Tous les examens d’imagerie sont réalisés sur la même machine IRM 3T (SIEMENS MAGNETOM Prisma) de l’hôpital Gui de Chauliac, et les différentes séquences d’acquisition sont les suivantes :

- des séquences morphologiques en 3D-T1, T2 FLAIR, T2* EPI-SWI, et DWI (B1000 et ADC) utilisées pour identifier et caractériser les différentes lésions,
- des séquences de perfusion en ASL,
- des séquences DCE-IRM : repérage par séquence T1-EG (T1 map VIBE) (TR = 4,70 ms, TE = 1,77 ms, FOV 260 mm) comportant une série de 5 acquisitions à angles variables (2°, 5°, 7°, 10°, 12°) ; puis acquisitions dynamiques (T1 dyn TWIST) (TR = 4,94 ms, TE = 1,93 ms, angle de bascule 15°, FOV 260 mm, 48 coupes de 3 mm, résolution temporelle de 50 mesures de 15 secondes) ; injection de gadolinium (Clariscan®) : 0,1 mmol/kg à une vitesse de 5 mL/s, injecté 15 secondes après le début de l’acquisition,
- séquences DSC réalisées en EG-EPI T2* (TR = 1800 ms, TE = 38 ms, angle de bascule 80°, 20 coupes de 5 mm, résolution temporelle de 100 mesures de 0,56 ms) avec injection de Gadolinium de 0,1 mmol/kg à 5mL/s.

II. C.2 Identification des lésions et segmentations

Les lésions présentes sur les séquences d'IRM de J3 et J21 ont été segmentées et labelisées manuellement en utilisant le logiciel ITK snap®. Huit groupes de masques ont été créés selon leurs caractéristiques en séquences de DWI (B1000 et ADC) et FLAIR : EBI (lésions ischémiques précoces), hématome intraparenchymateux, DVE, oedème autour de la DVE, oedème péri-anévrismale, autres oedèmes (périvertriculaire notamment), et ICR. La segmentation a été réalisée sur les séquences FLAIR. Après vérification sur les séquences T1 et T2*, 2 petites lésions labelisées EBI correspondaient plutôt à de petits hématomes.

La segmentation substance grise/ substance blanche a été réalisée en utilisant l'outil SPM12 "Dartel segmentation".

II. C.3 Contrôle de qualité des séquences dynamiques

Sur les séquences DCE T1, on vérifie l'absence de mouvement important sur les différentes séquences (en moyenne, sur les 50 images par patients, 10 ont été vérifiées). On recherche également la présence d'artefacts de susceptibilité en T2*, ainsi qu'en T1, pouvant potentiellement influencer l'analyse.

II. C.4 Extraction des cartographies paramétriques

Les cartographies sont générées en utilisant logiciel Olea Sphère® version 3.0 (Olea Medical). Une correction automatique de mouvement est appliquée et la fonction d'entrée artérielle (AIF) est choisie automatiquement, avant vérification manuelle de l'aspect de la courbe de concentration (une ligne de base, un pic et une décroissance rapide). Si l'aspect de la courbe n'est pas jugé correct, une sélection manuelle de l'AIF peut être effectuée, sur les carotides internes. Si malgré cela, l'AIF n'est pas correcte, les cartes sont écartées de l'étude.

Le module « perméabilité » est utilisé sur les séquences DCE-MRI. Le modèle choisi est celui de Tofts étendu, détaillé dans la sous-section I. B.1

Le module « perfusion » est utilisé sur les séquences DSC-MRI. La déconvolution appliquée est celle de la décomposition circulante en valeurs singulières (cSVD). Le logiciel applique également un algorithme de correction de la fuite du produit de contraste du compartiment intravasculaire au compartiment extravasculaire

Une fois les cartes générées, celles-ci sont exportées en format DICOM. Les cartographies paramétriques sont regroupées avec les images anatomiques, converties en format NIfTI, et classifiées en utilisant le logiciel BIDS'em ALL[®]. Les différentes cartes sont ensuite normalisées dans l'espace MNI. Les cartes paramétriques sont analysées visuellement sur le logiciel MRIcron[®].

II. D Protocole de TEP dynamique

Tous les examens d'imagerie sont réalisés sur la même machine (SIEMENS Biograph mCT TOF) de l'hôpital Gui de Chauliac à Montpellier. Une injection intraveineuse en bolus de 2,5 MBq/Kg de 18-FDG est réalisée. Les acquisitions sont réalisées en mode liste, pour une durée totale de 40 minutes.

Les images 3D sont reconstruites, et normalisées dans l'espace MNI en utilisant le logiciel SPM12. Des cartes paramétriques sont générées. L'AIF est placée sur les carotides internes. La méthode graphique de Patlak est utilisée pour obtenir K_i (et donc la CMR_{Glu}) et la méthode LLS est appliquée pour obtenir K_1 (et en déduire le CBF).

II. E Données utilisées

Caractéristiques initiales du patient :

- score WFNS,
- grade Fisher modifié,
- nécessité d'une dérivation ventriculaire externe,
- localisation de l'anévrisme,
- technique de sécurisation de l'anévrisme (coiling ou clipping).

Au moment de l'imagerie (TEP et IRM) :

- réalisation de l'imagerie d'intérêt sous anesthésie générale ou non,
- glycémie,
- posologie de Milrinone intraveineuse.

Au cours de l'hospitalisation, jusqu'au 21e jour :

- apparition d'un déficit clinique secondaire à une ICR (diagnostic *per exclusionem*)
- posologie maximale de Milrinone administrée,
- résultats des différents angioscanners :
 - présence ou non d'un vasospasme et sa localisation,
 - présence ou non d'une hypoperfusion attestée par un $T_{max} > 4s$ (localisation, et volume totale), avec vasospasme ou non associé dans ce territoire,
 - présence ou non d'une hypoperfusion attestée par un $T_{max} > 6s$ (localisation et volume totale), avec vasospasme ou non associé dans ce territoire,
 - nécessité de recours à une angioplastie chimique ou mécanique,
 - événement grave pouvant impacter les résultats de l'étude.

II. F Extraction des données

II. F.1 Atlas utilisés

Plusieurs régions d'intérêts (ROI) ont été définies selon l'atlas vasculaire de Liu (2023) [47] et l'atlas anatomique AAL3 [48]. L'atlas vasculaire comprend 2 niveaux de divisions ; le niveau 1 divisant le cerveau en 30 territoires, et le niveau 2 en 8 territoires vasculaires. Plusieurs métriques ont été extraites pour ces ROI, mais à l'heure de la rédaction de ce travail, seules celles correspondant à l'atlas vasculaire de niveau 2 ont été exploitées.

Les territoires vasculaires dans le niveau 2, présentés dans la figure II.1, sont les suivants :

- artère cérébrale antérieure gauche (ACAL) et droite (ACAR),
- artère cérébrale moyenne gauche (MCAL) et droite (MCAR),
- artère cérébrale postérieure gauche (PCAL) et droite (PCAR),
- territoire vertébro-basilaire gauche (VBL) et droit (VBR).

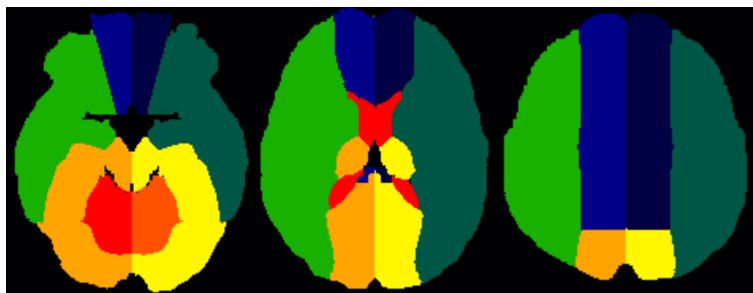


FIGURE II.1 – Atlas vasculaire niveau 2 en coupes axiales

II. F.2 Analyses statistiques

Concernant Ktrans, 2 sessions d'analyses ont été réalisées :

La première session a généré le tableau présenté dans la partie discussion (Figure IV.2) ; elle analyse les valeurs des paramètres en IRM spécifiquement, dans la substance grise (GM), la substance blanche (WM), et la combinaison des 2 (GM + WM). Le test de Mann-Whitney U est utilisé pour la comparaison des sous-groupes, comparant les médianes des 8 territoires vasculaires par patient. Les p-value ne seront pas fournies, et la raison sera détaillée dans la partie discussion IV. A. L'objectif ici est d'illustrer, et non de conclure quant à une significativité de la différence (Figures III.30 et III.40).

La deuxième session d'analyse étudie le cerveau dans son ensemble (Whole-brain), c'est à dire sans segmentation GM + WM ; les métriques utilisées sont la médiane et les interquartiles (Q1 et Q3) ; les résultats apparaissent sous formes de box-plots accompagnées des données de TEP (Figures IV.15, IV.14). Des fichiers comprenant la valeur de chaque paramètre (Ktrans, RBF, K1, CMRGlu) pour chaque patient, pour chaque voxel, et la probabilité de GM/WM sont générés, permettant de réaliser les corrélogrammes qui vont suivre, et des tests de corrélation de Spearman. L'intensité de la corrélation est représentée par le coefficient r. Les p-value ne sont pas pertinents, comme nous analysons plus de 10 000 voxels, mais cela uniquement dans un patient à chaque fois.

Pour éviter les confusions, la mesure du débit sanguin cérébral en DSC-IRM est dénommée RBF (ou RBF-DSC), et celle en TEP est dénommée CBF (ou CBF-TEP).

III Résultats

III. A Description de la population

Concernant la DCE-IRM, 10 patients ont été écartés de l'analyse (Ktrans) en raison d'artefacts, de mouvements importants, d'erreurs dans le choix de sélection des pixels d'AIF, de courbes d'AIF incorrectes malgré un placement correct des pixels, de mauvaises qualités d'injection. Concernant la DSC-IRM, 2 patients n'ont pas bénéficié des séquences nécessaires. Des artefacts sont également parfois localisés dans certains territoires, comme cela sera décrit dans la sous-section IV. A. Concernant la TEP, une patiente a reçu une injection extravasculaire de FDG, et les acquisitions de quatre autres ont subi des erreurs de sauvegarde entraînant la perte des données. Cela est résumé dans le tableau en annexe (Figure V.1).

Sur 28 patients inclus dans l'étude PREDISP, seuls les 18 patients avec des DCE-IRM de bonnes qualités ont été retenus dans cette étude. Sur ces 18 patients, dont les caractéristiques sont présentées dans la figure III.1, la moyenne d'âge est de 55 ans, 6 étaient sous anesthésie générale lors de l'examen, 12 ont nécessité la pose d'une sonde de dérivation ventriculaire externe. Tous les patients ont bénéficié d'une embolisation de l'anévrisme par technique endovasculaire, à l'exception d'un seul (P25). Ces données sont résumées dans la figure III.2.

Age moyen (années)	55
Nombre de femmes (%)	13 (72)
Ventilation mécanique > à 5 jours, = imagerie sous Anesthésie générale	6 (33)
Grade Fischer modifié 3 (%) 4 (%)	10 (55) 8 (45)
Score WFNS 1 à 3 (%) 4 à 5 (%)	14 (78) 4 (22)
Localisation de l'anévrisme MCAR MCAL PcomR PcomL Acom ACAL CIR VB VBL CIL	2 4 2 2 2 1 1 1 2 1
Dérivation Ventriculaire Externe (%)	12 (67)
Traitement de l'anévrisme Endovasculaire (%) Clippage chirurgical (%)	17 (94) 1 (6)
Lésions précoces EBI étendues (%) EBI minimales (%) Hématome étendue (%) Hématomes minimales (%) Aucune (%)	3 (17) 5 (28) 1 (6) 2 (11) 7 (39)

FIGURE III.1 – Description générale de la population

	Age	Sexe	IRM Sous AG	Fisher	WFNS	Localisation anévrisme	DVE	Lésions précoces
P01	51	F		3	1	MCAR	oui	Plusieurs petits spots d'EBI en territoires jonctionnels
P04	62	F	Oui	4	5	PcomR	oui	Petite EBI thalamique droit
P05	65	F		3	1	CIR		Plage d'EBI étendue corticale, temporo-pariétal droite
P06	50	M		3	1	MCAL		
P07	54	M		3	1	Acom	oui	
P09	62	M	Oui	3	4	ICL		
P10	48	F		3	2	ACAL		
P11	63	F		3	3	MCAR		Gros hématome pariétal droit
P12	50	M		3	2	PcomR	oui	
P14	61	F		3	1	MCAL	oui	EBI minuscule
P15	71	F	Oui	4	5	VBL	oui	Plage d'EBI étendue cérébelleuse gauche
P16	51	F	Oui	4	5	VB	oui	
P21	49	M	Oui	4	2	VBL	oui	EBI moyennement étendue cérébelleuse gauche
P24	55	F		4	2	MCAL		
P25	51	F		4	2	MCAL	oui	Petit hématome frontal gauche
P26	58	F		3	1	Acom		Petite EBI frontal gauche
P27	31	F		4	1	PcomL		Petit hématome hippocampique G
P28	49	F	Oui	4	2	PcomL	oui	EBI corps calleux et pariétal gauche

FIGURE III.2 – Caractéristiques initiales des patients

III. B Analyses en sous-groupes

Aucun patient n'a développé de lésion ischémique retardée objectivée par IRM à J21, ni de déficit clinique formellement attribuable à de l'ICR. Nous avons décidé de séparer les patients en 2 groupes, selon la gravité de leur évolution.

Les critères de gravité sont :

- La survenue d'un vasospasme sévère, motivant une angioplastie
- Un vasospasme associé à une hypoperfusion objectivée par un Tmax supérieur à 6 secondes
- Un vasospasme avec un volume de Tmax >4s supérieur à 200 mL sur les séquences RAPID, motivant l'incrémentation de la posologie de Milrinone intraveineuse.

La catégorisation des patients est présentée dans la figure III.3.

	Angioplastie chimique	Tmax > 6 sec (Volume)	Tmax > 4 sec (Volume)	Milrinone IV Dose max (mg/h)	Commentaires	Patient classé grave
P01			0			
P04		10	137	3		Oui
P05			0		Absence de scanner de perfusion réalisée au cours du suivie	X
P06		13	242			Oui
P07			14			
P09			225	6		Oui
P10			50			
P11		52	299	4	Hypoperfusion initiale sur hématome, rapidement normalisée	
P12		35	484	2		Oui
P14			49	4		
P15		8	118	6		Oui
P16			Artefact	8	Milrinone instaurée pour cardiopathie de <u>Tako-Tsubo</u>	
P21	Oui	134	451	9		Oui
P24			77	4		
P25			32	4		
P26	Oui		166	4	Événement indésirable grave	X
P27	Oui	226	602	8		Oui
P28	Oui	7	170	7		Oui

FIGURE III.3 – Classification des patients selon des critères de gravité : Dans la colonne "classé grave", les cases vides sont des patients catégorisés "non-grave", X avec un fond gris signifie que la classification est indéterminée car l'un n'a pas eu de scanner de perfusion durant la durée de l'étude, et l'autre a eu un événement indésirable grave influençant son évolution.

Selon ces critères, 8 patients sont placés dans le groupe « grave », 8 patients dans le groupe « non-grave » et 2 patients dans le groupe « indéterminé ». Le tableau ci-dessous (Figure III.4) représente leurs caractéristiques initiales.

	« Groupe grave » (n=8)	Groupe « non grave » (n=8)
Age moyen	53	55,5
Sexe masculin (n =)	4	1
Fisher 4 (n =)	5	3
WFNS 4 ou 5 (n =)	3	1
Examen sous AG (n =)	4	1
DVE (n =)	7	5
EBI étendue ou volumineux HIP (n =)	EBI = 2	HIP = 1

FIGURE III.4 – Caractéristiques initiales des patients selon leur évolution secondaire. Tableau détaillé situé en annexe figure V.5.

III. C K trans : description du paramètre

Les cartographies présentant Ktrans permettent d'explorer visuellement la distribution du paramètre, comme illustré dans la figure III.5.

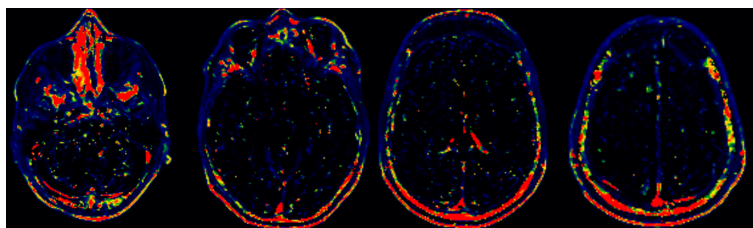


FIGURE III.5 – Exemple de cartographies de Ktrans visualisées sur MRI-cron, en contraste actc. En noir-bleu les valeurs sont faibles, en vert-jaune modérées, et orange-rouge élevées

De manière quantitative, la distribution de Ktrans dans chaque voxel pour l'ensemble est présentée dans la figure III.6. Elle semble unimodale, avec un pic autour de 0 suivi d'une décroissance monotone. Son aspect est celui d'une demi-gaussienne.

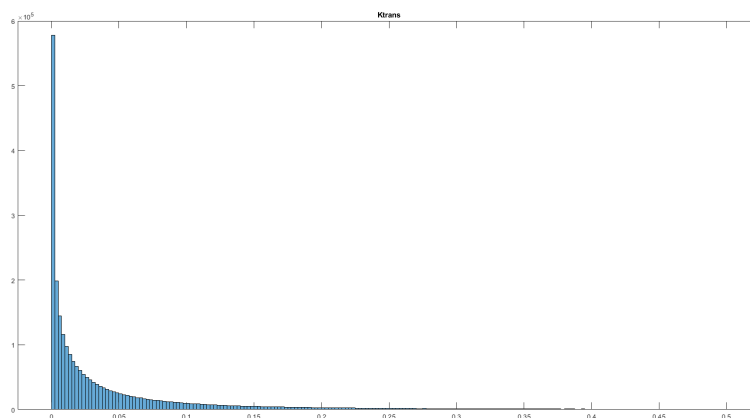


FIGURE III.6 – Distribution de Ktrans dans la population : Elle prend l'aspect d'une demi-courbe gaussienne, avec un pic à 0, suivie d'une décroissance monotone.

Cette distribution chez un patient donné a le même aspect que dans la

population entière. La distribution dans la substance grise et la substance blanche a le même aspect, mais les valeurs semblent plus élevées dans la substance grise.

La différence de distribution entre les patients, illustrée dans les figures III.7 et III.8, se situe dans la décroissance initiale de la courbe de distribution, l'aspect restant unimodal. Sa valeur maximale tend vers l'infini, correspondant vraisemblablement à une inadéquation partielle du modèle pharmacocinétique (donc à ne pas considérer).

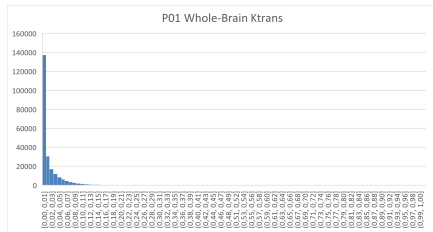


FIGURE III.7 – Distribution de Ktrans chez un patient avec des valeurs basses de Ktrans

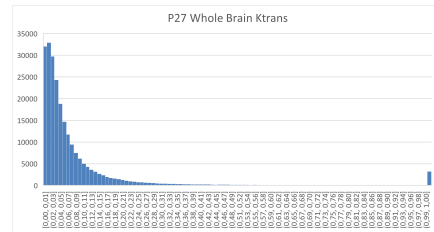


FIGURE III.8 – Distribution de Ktrans chez un patient avec des valeurs élevées de Ktrans

Enfin, la distribution de Ktrans n'est pas invariante avec le territoire vasculaire. La répartition la plus fréquemment retrouvée dans notre population est la suivante : Ktrans est plus élevée dans le territoire vertébro-basilaire, puis de l'artère cérébrale postérieure, puis antérieure, puis moyenne (visualisée surtout sur le 3e quartile, mais également sur les médianes) (cf l'ensemble des box-plots et la figure IV.2).

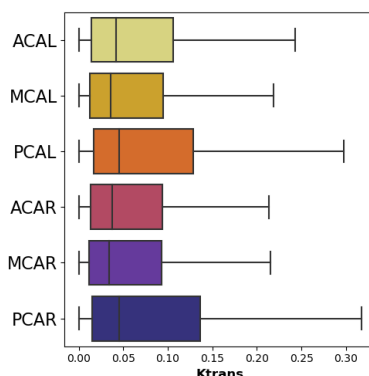


FIGURE III.9 – Exemple de Box-plot de Ktrans

III. D Description des autres paramètres

III. D.1 RBF-DSC

Le paramètre RBF n'étant pas une valeur quantitative, un regroupement des patients, ou une comparaison inter-patients n'a pas de sens. Voici un exemple de sa distribution, pour un patient, représentée dans la figure III.10. La distribution dans le cerveau est bimodale, du fait de la différence de perfusion dans la substance grise et la substance blanche.

Sa distribution par territoire vasculaire dans notre population d'étude est constamment la même ; à savoir que le RBF est plus élevé dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure, puis moyenne, puis antérieure, comme dans l'exemple de box-plot présenté en figure III.11.

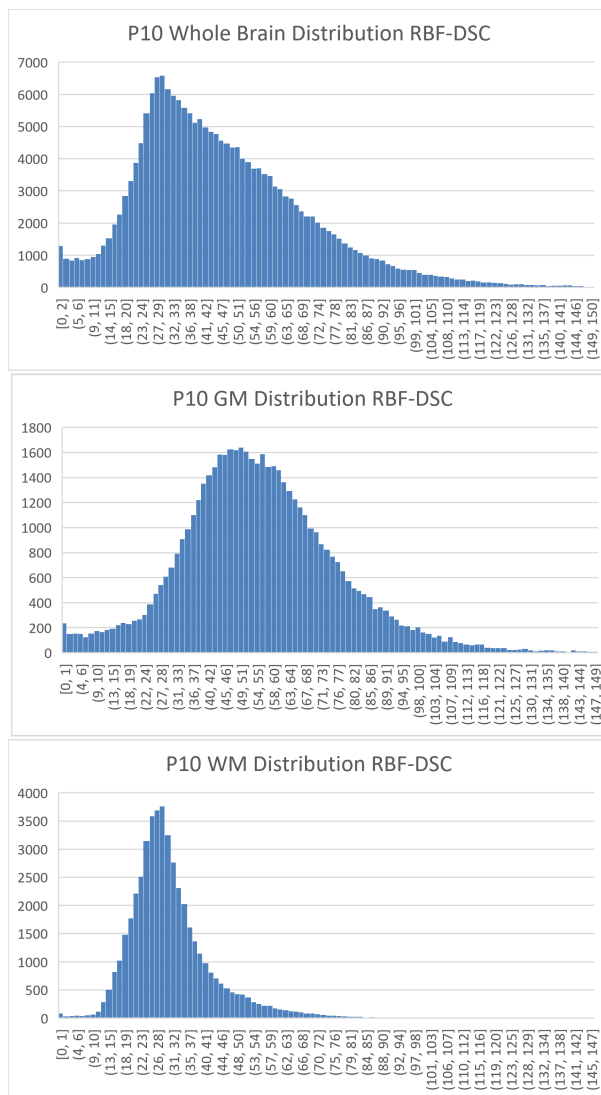


FIGURE III.10 – Distribution de RBF-DSC chez P10

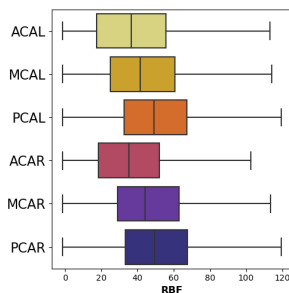


FIGURE III.11 – Distribution de RBF-DSC par territoire vasculaire

III. D.2 K1 et CBF-TEP

La distribution de K1 est présentée dans la figure III.12. CBF étant la division de K1 par le coefficient d'extraction E (considéré constant et égal à 0,18), sa distribution est identique à K1. Elle est bimodale, chaque mode correspondant respectivement aux valeurs prises dans la substance blanche et la substance grise.

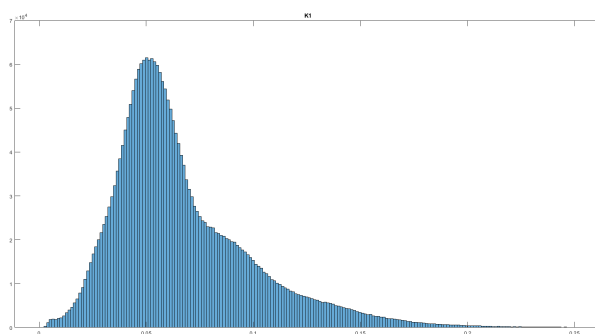


FIGURE III.12 – Distribution de K1 dans la population : bimodale avec un deuxième rebond correspondant à la substance grise. La distribution chez chaque patient suit le même profil.

III. D.3 CMRGlu

Les données de CMRGlu sont limitées par l'utilisation de la méthode graphique de Patlak. En effet, chez un grand nombre de patients, elle n'a pas été applicable, car la courbe d'activité tissulaire corticale présentait une décroissance précoce. Cela est le cas chez 6 patients sous anesthésie générale sur 7, ainsi que chez les 5 patients sous Milrinone au moment de l'examen. Ce phénomène est illustré dans la figure III.13.

Des valeurs quantitatives de CMRGlu sont utilisables uniquement chez 10 patients. Des valeurs relatives sont utilisées chez les autres patients et seront dénommées rCMRGlu.

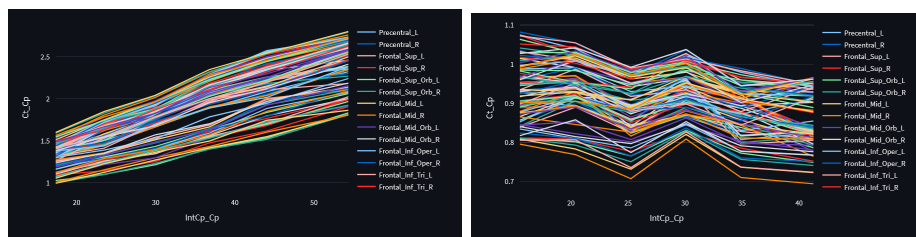


FIGURE III.13 – Courbes d’activité tissulaire corticale : à gauche, une situation où la méthode graphique de Patlak est applicable, avec une croissance continue et linéaire du signal ; à droite, une situation où la courbe présente une décroissance rapide, rendant la méthode inapplicable.

III. E Ktrans et RBF-DSC : corrélat perfusionnel

Rappelons tout d'abord l'interprétation de Ktrans, selon les rapports entre la perfusion et la perméabilité, comme présenté dans la sous-section I. B.1. Le modèle théorique implique qu'en situation de perfusion basse (par rapport à la perméabilité), Ktrans reflète la perfusion ; et qu'en situation de perfusion élevée, Ktrans reflète la perméabilité. L'analyse doit donc distinguer les 2 situations.

Nous présentons tout d'abord un corrélogramme de Ktrans *versus* RBF-DSC (Figure III.14), sans distinction des 2 situations perfusionnelles. Il ne semble pas y avoir de relation directe, au mieux une relation non linéaire, suivant la distribution de RBF.

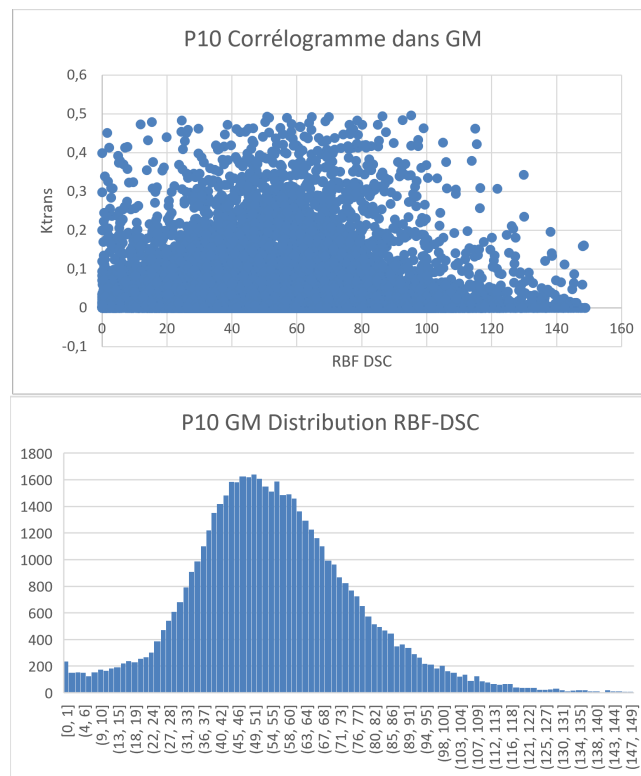


FIGURE III.14 – Corrélation Ktrans avec RBF dans la GM. En dessous est représenté la distribution du RBF dans la zone d'intérêt

III. E.1 K trans et perfusion élevée

Considérons maintenant la figure III.15, correspondant à une situation où aucune hypoperfusion n'est suspectée (absence d'allongement du Tmax, valeurs en ASL non basses comparativement à la population), en se penchant uniquement sur les valeurs hautes de RBF. Le test de Spearman montre alors une absence de corrélation entre RBF et Ktrans ($r = -0,03$).

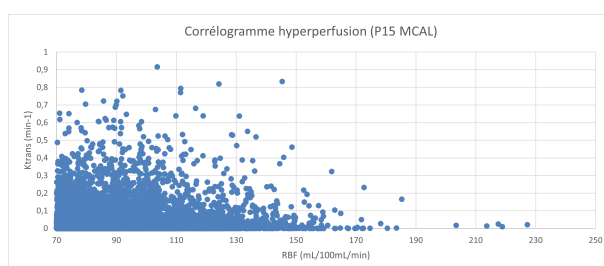


FIGURE III.15 – Corrélation Ktrans et RBF élevée ($r = -0,03$)

III. E.2 Ktrans et suspicion d'hypoperfusion

Enfin, observons une situation où l'on suspecte une hypoperfusion chez un patient présentant au cours de l'IRM un allongement de Tmax.

La situation d'un allongement majeur de Tmax dès J3 est rare, le seul patient dans ce cas présentant un volumineux hématoxème (P11), rendant la DSC-IRM ininterprétable (et comme nous le discuterons ultérieurement dans la sous-section IV. B.4, la mesure du débit cérébral par TEP au FDG n'est pas fiable dans notre population).

Un patient (P06) a présenté un allongement plus modéré de Tmax (entre 4 et 6s) principalement dans le territoire ACAR. En se penchant uniquement sur les valeurs basses de RBF dans ce territoire, nous pouvons voir que Ktrans ne semble pas croître avec RBF (Figure III.16). Au contraire, le test de Spearman montre une corrélation modérée négative ($r = -0,3$) dans cet échantillon. Dans le même échantillon, la corrélation entre K1 et RBF est calculée à $r=0,08$.

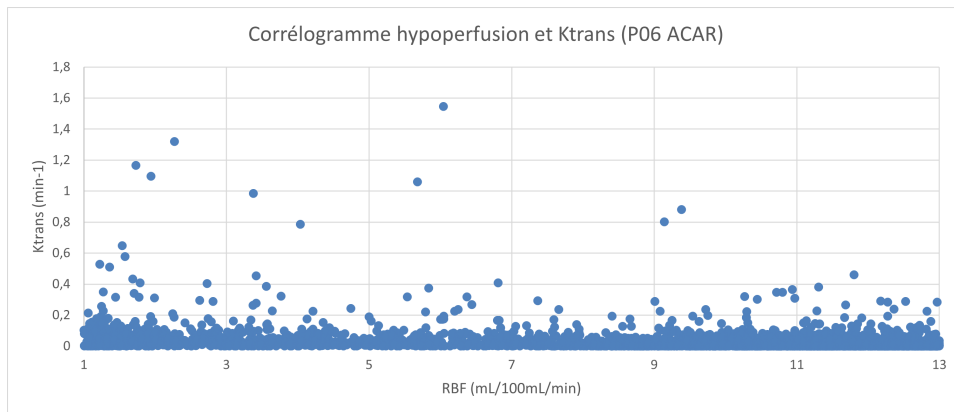


FIGURE III.16 – Corrélation Ktrans avec RBF en suspicion d’hypoperfusion

III. F Ktrans et CMRGlu : corrélat métabolique

La distribution par territoire vasculaire de la CMRGlu semble être assez homogène, et ne suit pas celle de Ktrans. En ne prenant en compte que les patients pour lesquels la méthode graphique de Patlak est applicable, donnant des valeurs de CMRGlu quantitatives, on observe une tendance à la corrélation positive entre Ktrans et CMRGlu, visualisée sur le corrélogramme présenté dans la figure III.17 ci-dessous.

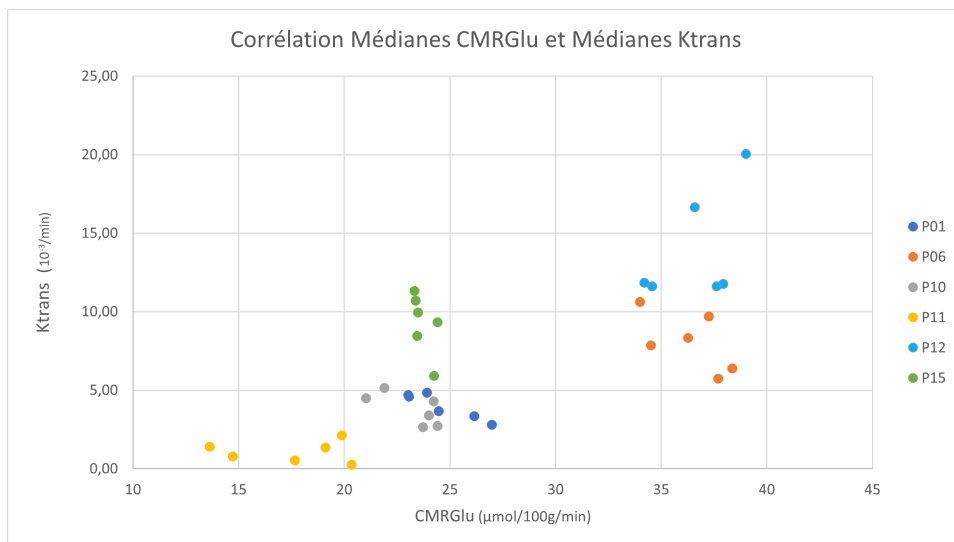


FIGURE III.17 – Corrélogramme des médianes de CMRGlu et de Ktrans

III. F.1 Ktrans et hypométabolisme

Le patient avec les valeurs de CMRGlu les plus faibles (P11), comme montré dans la figure III.18, présente également les valeurs de Ktrans les plus faibles, comme montré dans le corrélogramme III.17 et la figure en annexe IV.2. Ce patient a présenté un volumineux hématorne dans l'hémisphère droit. Pour explorer le comportement de Ktrans dans cette situation d'hypométabolisme, on a réalisé le corrélogramme ci-dessous, dans l'hémisphère controlatéral à la lésion (Figure III.19). Le test de Spearman montre étonnamment une corrélation négative modérée ($r = -0,40$).

	Sédation	ACAR	ACAL	MCAR	MCAL	PCAR	PCAL
P01	Non	23,03	23,06	26,99	26,16	24,46	23,91
P02	Non	43,40	43,76	44,34	43,33	42,50	41,13
P06	Non	37,69	36,28	38,36	34,51	37,24	33,99
P10	Non	24,22	24,01	24,42	23,72	21,90	21,02
P11	Non	13,62	17,66	14,72	20,34	19,88	19,10
P12	Oui	34,20	34,57	37,94	37,62	39,00	36,58
P15	Non	23,37	23,32	24,25	23,46	24,41	23,49
P17	Non	25,78	24,96	27,30	25,36	25,01	25,40
P19	Non	36,16	35,50	38,20	37,11	36,76	36,28
P22	Non	23,66	22,30	24,66	23,21	22,38	21,50

FIGURE III.18 – Médianes des CMRGlu (cerveau entier) des patients ayant une méthode graphique de Patlak applicable (unité en $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)

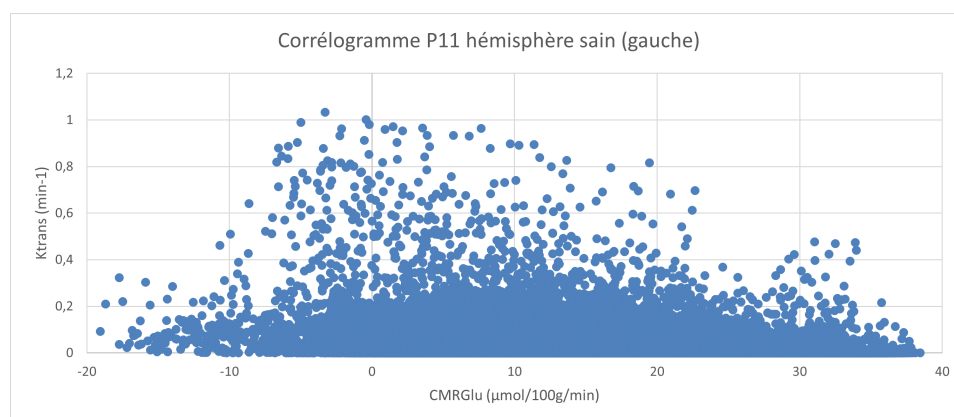


FIGURE III.19 – Situation d'hypométabolisme, hémisphère sain ($r = -0,40$)

Ensuite, nous nous sommes intéressés au territoire vasculaire le plus hy-

pométabolique chez ce patient (ACAR), en écartant de l'analyse les zones touchées par l'hématome, en isolant la substance grise, en analysant spécifiquement les valeurs basses de CMRGlu ($< 20 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$). Le corrélogramme est le suivant (Figure III.20). Il n'y a pas de corrélation entre CMRGlu bas et Ktrans ($r = -0,07$) chez ce patient. Un autre territoire a été étudié chez un autre patient, avec une médiane de CMRGlu bas (P01 dans les artères cérébrales antérieures). Le résultat est identique pour des valeurs de CMRGlu $< 10 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$, en isolant ou non la substance grise.

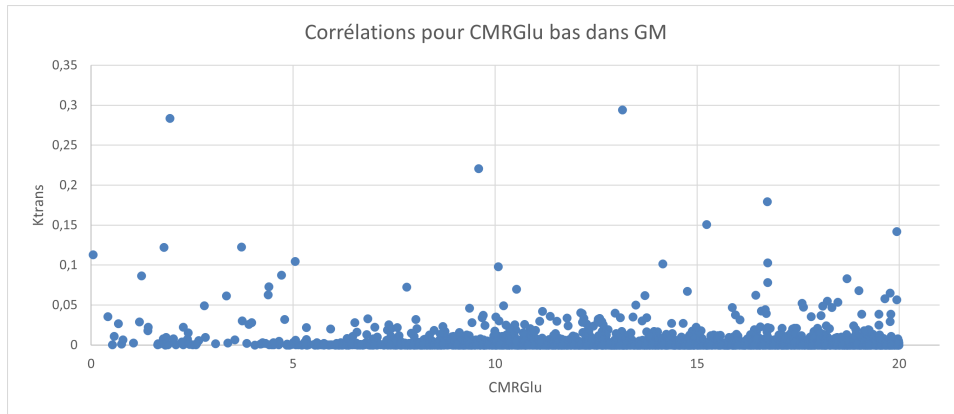


FIGURE III.20 – Situation d'hypométabolisme dans la substance grise "saine" ($r = 0,07$)

III. F.2 K trans et hypermétabolisme

Une étude de corrélation a été effectuée pour le patient 06, qui présente des valeurs élevées de CMRGlu (Figure III.21). L'analyse a été réalisée dans la substance grise isolément, dans le territoire ACAL. Le résultat montre qu'il n'y a pas de corrélation entre des valeurs élevées de CMRGlu ($> 50 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$) et le Ktrans ($r = 0,08$). Le résultat est le même dans la substance blanche.

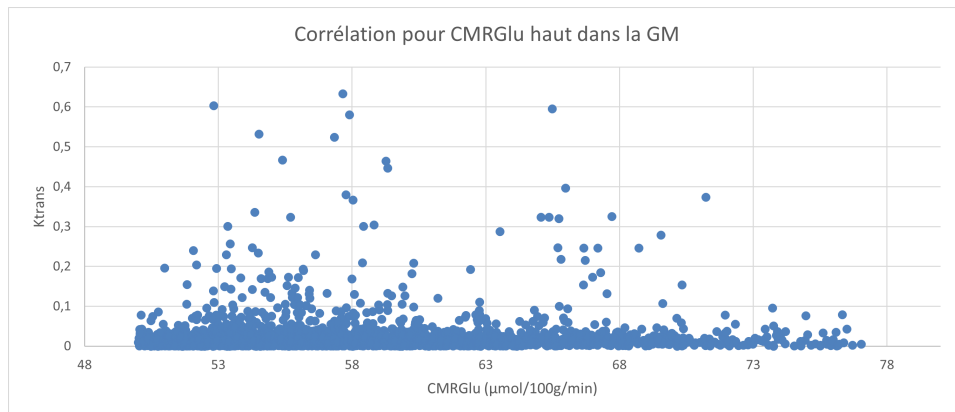


FIGURE III.21 – Corrélation entre K_{trans} et $CMRGlu$ dans un territoire en hypermétabolisme ($r = 0,08$)

III. G K_{trans} et K_1 : corrélation des deux constantes de transfert

III. G.1 Cas P06

La première analyse a été réalisée chez le patient P06, dans le territoire ACAL, qui présente des valeurs élevées de K_1 . En ne prenant en compte que des valeurs de $K_1 > 0,12/\text{min}$ (Figure III.22), le test de Spearman trouve une corrélation modérée positive entre K_1 et K_{trans} [$r = 0,31$]. En étudiant que les valeurs faibles de K_1 , une corrélation positive mais faible est retrouvée ($r = 0,17$). Lorsqu'aucune distinction entre valeurs faibles et valeurs élevées de K_1 n'est réalisée, il n'existe pas de relation linéaire entre les 2 paramètres.

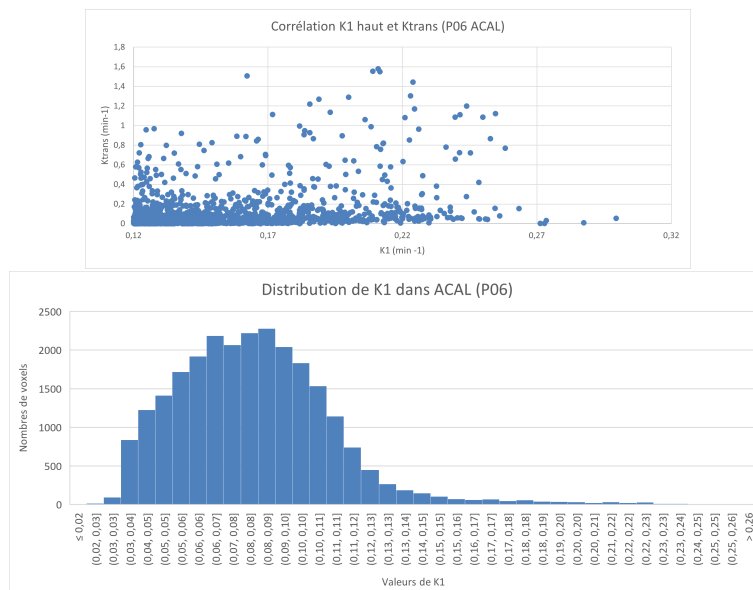


FIGURE III.22 – Corrélogramme de K1 et Ktrans en situation de K1 élevé [$r = 0,31$] En dessous, la distribution de K1 dans ce territoire

III. G.2 Cas P15

L'autre analyse a été réalisée chez P15, dans un territoire ne présentant ni anomalie du métabolisme, ni allongement de Tmax (Figure III.23). Pour les valeurs faibles de K1 ($< 0,04/\text{min}$), la corrélation entre K1 et Ktrans est faiblement positive [$r = 0,27$]. Lorsqu'on n'étudie que les valeurs élevées de K1, aucune corrélation n'est retrouvée ($r < 0,1$). Comme chez le patient précédent, lorsqu'aucune distinction entre valeurs faibles et valeurs élevées de K1 n'est réalisée, il n'existe pas de relation linéaire entre les 2 paramètres.

Dans les 2 cas présentés précédemment, lorsqu'aucune distinction entre valeurs faibles et valeurs élevées de K1 n'est réalisée, il n'existe pas de relation linéaire entre les 2 paramètres.

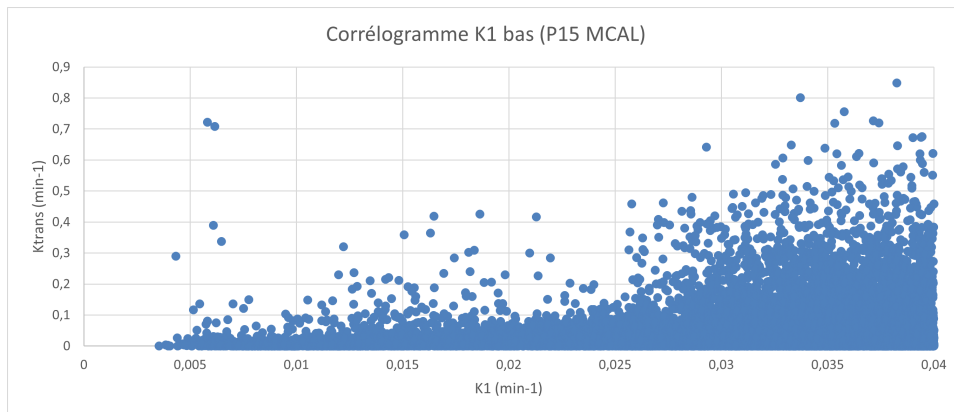


FIGURE III.23 – Corrélogramme de K1 et Ktrans en situation de K1 bas [$r = 0,27$]

III. H Relation entre RBF-DSC et CBF-TEP

La distribution par territoire vasculaire des médianes de RBF en DSC et du CBF en TEP (extrapolée à partir des K1) concorde parfois chez un patient, comme montré dans les box-plots ci-dessous (III.24). Cependant, cette concordance des distributions n'est retrouvée que dans la moitié de la population.

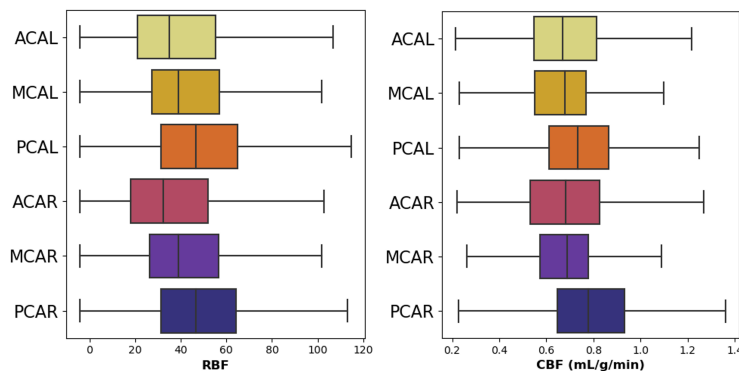


FIGURE III.24 – Box-plots des paramètres de P10

Nous avons réalisé un corrélogramme, pour explorer la relation entre K1 et RBF, dans la substance grise (Figure III.25). Celui-ci montre une linéarité très faiblement positive, et le test de Spearman réalisé dans cet échantillon

montre uniquement une faible corrélation positive [$r = 0,22$]

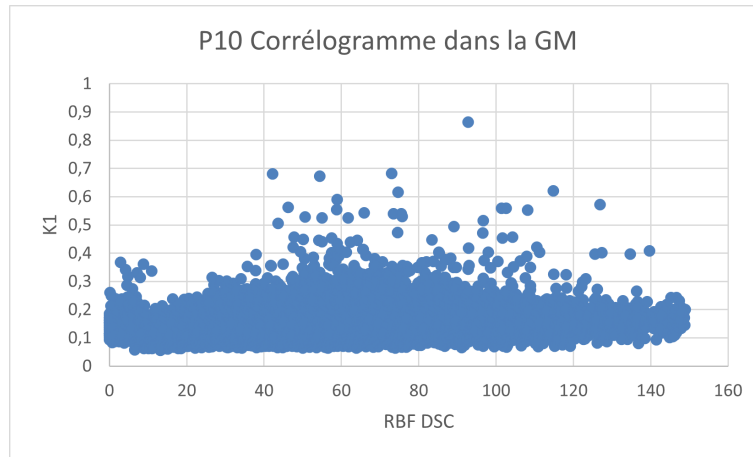


FIGURE III.25 – Corrélation K1 avec RBF dans la GM

Un autre patient a été étudié (P01), en prenant le cerveau entier, en écartant les cérébrales antérieures, car le patient avait un hématome autour de la DVE, pour des valeurs de RBF > 10 mL/100mL/min. On y retrouve une corrélation modérée positive entre K1 et RBF ($r = 0,5$). La corrélation semble surtout importante pour des valeurs élevées de RBF (Figure III.26).

Dans le même échantillon, le test retrouve une corrélation négative faible entre Ktrans et RBF ($r = -0,12$) (Figure III.27).

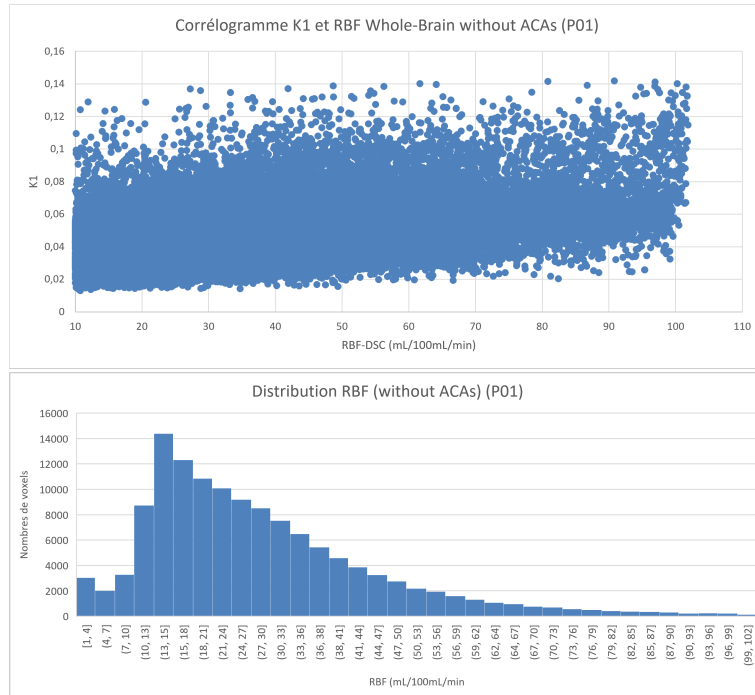


FIGURE III.26 – Corrélation K1 avec RBF chez P01
($r = 0,5$)

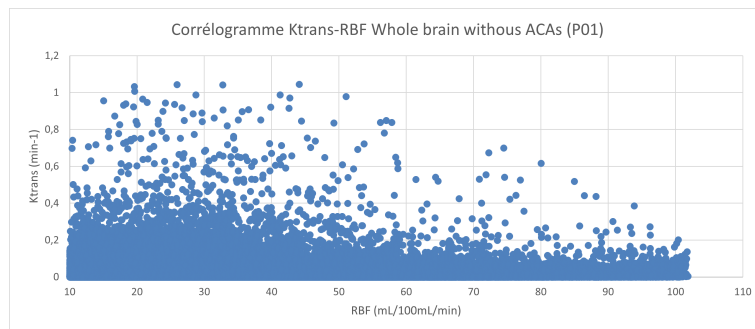


FIGURE III.27 – Corrélation Ktrans avec RBF chez P01

III. I Situations d'intérêt

III. I.1 Ktrans et état initial du patient

La localisation de l'anévrisme ne semble pas modifier Ktrans dans son territoire vasculaire. Sur les cartographies, on ne semble pas distinguer la présence d'une DVE. Elle ne semble pas non plus majorer les médianes de Ktrans (Figure III.28). P25 est le seul patient à avoir bénéficié d'un clipping chirurgical pour la sécurisation de son anévrisme, ce qui pourrait expliquer les valeurs élevées de Ktrans calculées.

	Localisation anévrisme	DVE	ACAL	ACAR	MCAL	MCAR	PCAL	PCAR	VBL	VBR
P01	MCAR	oui	5	5	3	3	5	4	7	8
P04	PcomR	oui	14	15	11	13	16	16	28	28
P05	CIR		34	42	40	40	75	59	67	59
P06	MCAL		8	6	8	6	11	10	13	12
P07	Acom	oui	9	7	7	5	10	7	16	16
P09	ICL		47	54	44	65	92	97	117	116
P10	ACAL		3	4	3	3	5	5	7	11
P11	MCAR		1	1	0	1	1	2	1	0
P12	PcomR	oui	12	12	12	12	17	20	33	34
P14	MCAL	oui	2	2	2	2	4	2	6	5
P15	VBL	oui	11	11	8	6	10	9	21	24
P16	VB	oui	11	12	6	6	11	13	17	16
P21	VBL	oui	24	23	24	23	36	36	50	64
P24	MCAL		7	11	7	6	9	6	10	8
P25	MCAL	oui	21	21	19	15	18	19	35	33
P26	Acom		18	17	16	20	26	30	22	29
P27	PcomL		32	30	30	26	34	31	43	37
P28	PcomL	oui	8	8	6	6	8	8	14	15

FIGURE III.28 – Influence de la DVE et localisation de l'anévrisme sur les médianes Ktrans (exprimé en $10^{-3}min^{-1}$, mesuré dans GM + WM)

En revanche, comme montré dans les figures III.29, et III.30, les patients sous AG semblent présenter des valeurs de Ktrans plus élevées.

	WFNS	IRM Sous AG	ACAL	ACAR	MCAL	MCAR	PCAL	PCAR	VBL	VBL
P01	1		5	5	3	3	5	4	7	7
P04	5	OUI	14	15	11	13	16	16	28	28
P05	1		34	42	40	40	75	59	67	67
P06	1		8	6	8	6	11	10	13	13
P07	1		9	7	7	5	10	7	16	16
P09	4	OUI	47	54	44	65	92	97	117	117
P10	2		3	4	3	3	5	5	7	7
P11	3		1	1	0	1	1	2	1	1
P12	2		12	12	12	12	17	20	33	33
P14	1		2	2	2	2	4	2	6	6
P15	5	OUI	11	11	8	6	10	9	21	21
P16	5	OUI	11	12	6	6	11	13	17	17
P21	2	OUI	24	23	24	23	36	36	50	50
P24	2		7	11	7	6	9	6	10	10
P25	2		21	21	19	15	18	19	35	35
P26	1		18	17	16	20	26	30	22	22
P27	1		32	30	30	26	34	31	43	43
P28	2	AG	8	8	6	6	8	8	14	14

FIGURE III.29 – Influence du WFNS et l’AG sur les médianes de Ktrans (exprimé en $10^{-3}min^{-1}$, mesuré dans GM + WM

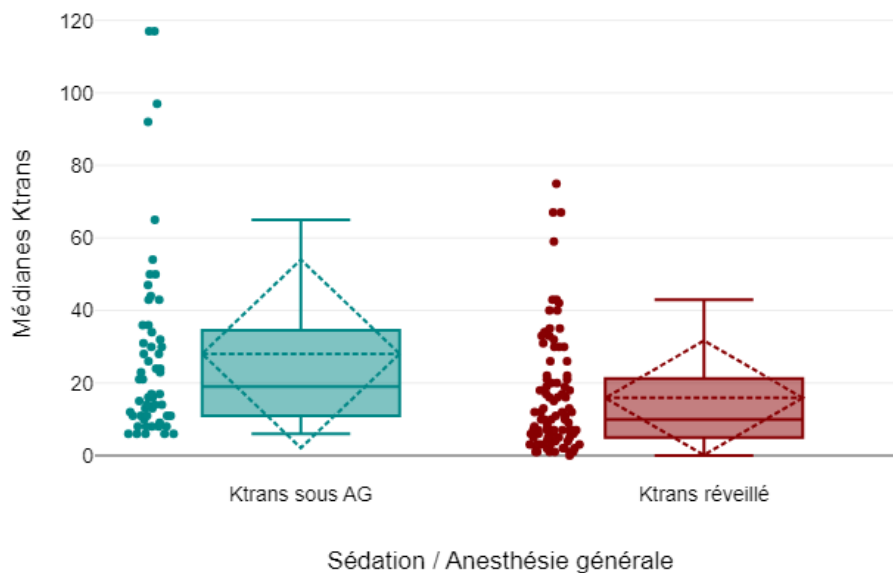


FIGURE III.30 – Comparaison des médianes de Ktrans (exprimé en $10^{-3}min^{-1}$) dans les différents territoires vasculaires chez les patients éveillés et ceux sous AG.

III. I.2 Ktrans et hématome intra-parenchymateux : cas

Le cas de l'hématome intraparenchymateux met en évidence une augmentation de Ktrans restreinte à l'hématome lui-même (Figure III.31). Dans cette même région, la captation tissulaire en glucose est diminuée (Figure III.32).

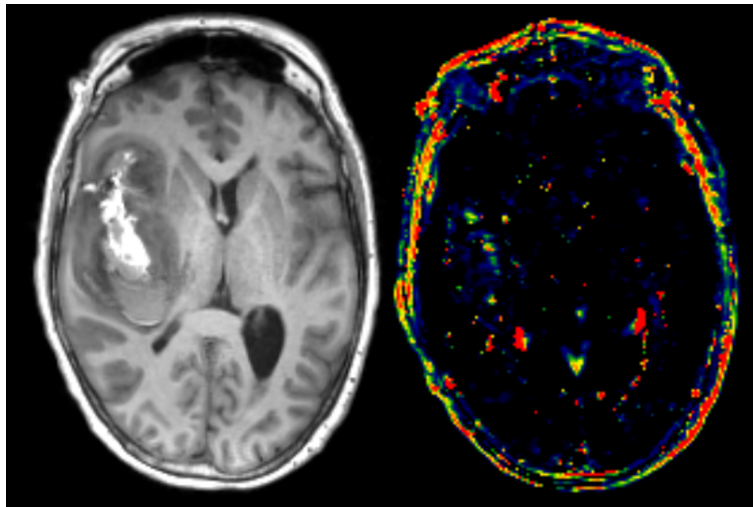


FIGURE III.31 – Cartographie de Ktrans dans un hématome : Ktrans élevée uniquement dans l'hématome.

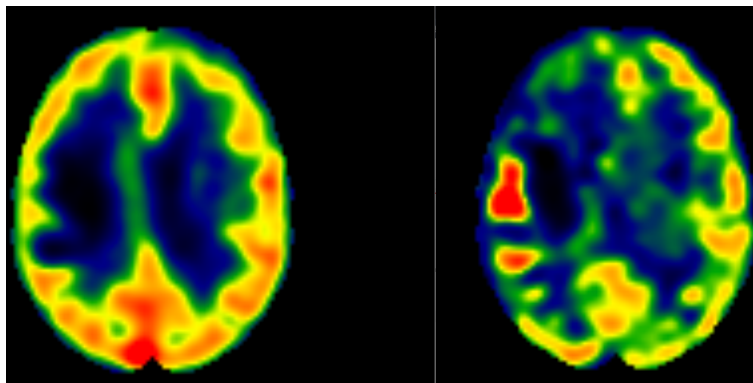


FIGURE III.32 – K1 (gauche) et CMRGlu (droite) autour de l'hématome : hypométabolisme marquée dans la zone, captation tissulaire légèrement diminuée

III. I.3 K trans et EBI : exemples de cas

En cas de lésion ischémique précoce étendue (Figure III.33), la distribution des paramètres est toujours la même dans la zone ischémisée : Ktrans y est bas (Figure III.34, III.35, III.38), Ve augmenté, RBF toujours élevé (Figure III.36), rCMRglu et K1 sont abaissés (Figure III.37. Seuls les cas les plus parlant visuellement seront illustrés ici, mais ces observations sont également retrouvées chez les patients P17 et P28.

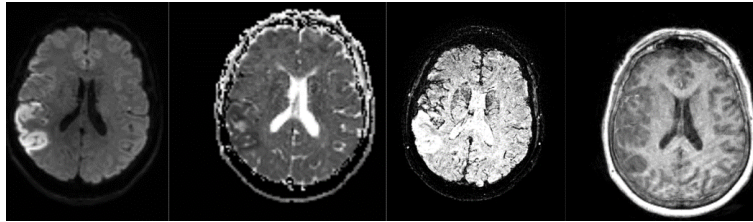


FIGURE III.33 – P05 : EBI en séquences DWI B1000, ADC, T2* et T1

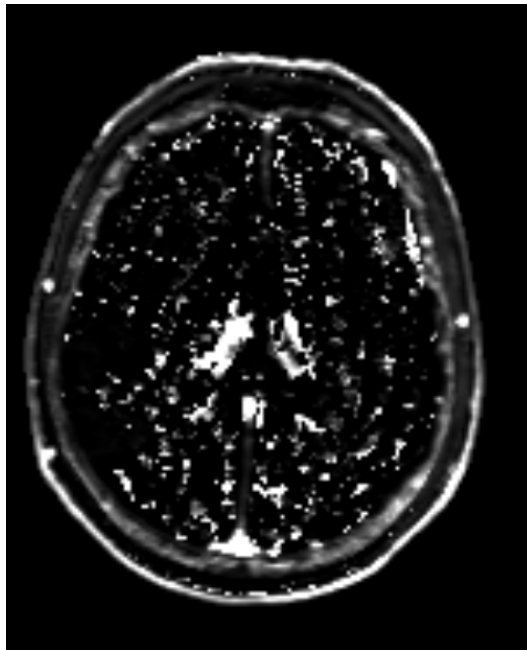


FIGURE III.34 – Ktrans de P05 : hyposignal (Ktrans très bas) dans l'EBI comparativement au reste du parenchyme

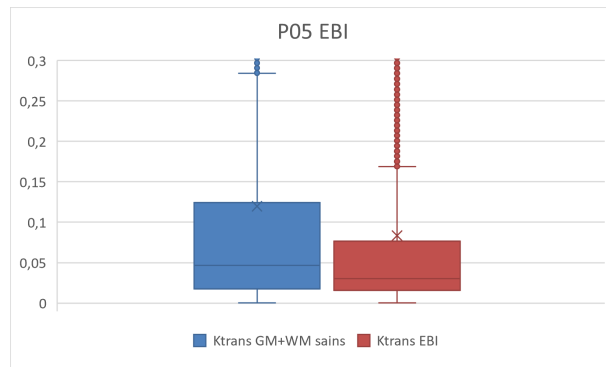


FIGURE III.35 – Box-plot de Ktrans dans l'EBI

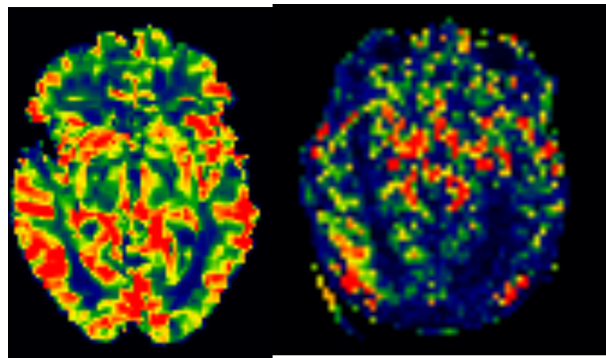


FIGURE III.36 – RBF en DSC-IRM (gauche) et rCBF en ASL (droite)
: Débit relatif plus élevée dans le territoire de l'EBI. Les autres paramètres
sont : V_e élevée, V_p élevée, rCBV élevée, MTT court

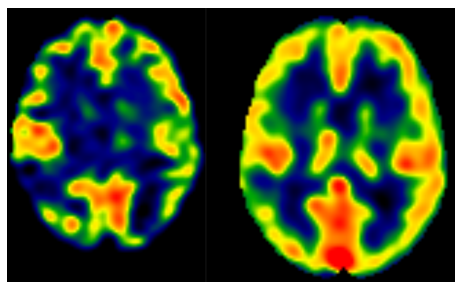


FIGURE III.37 – rCMRglu (Gauche) et K1 (Droite)
: Métabolisme glucidique et captation tissulaire abaissés dans l'EBI

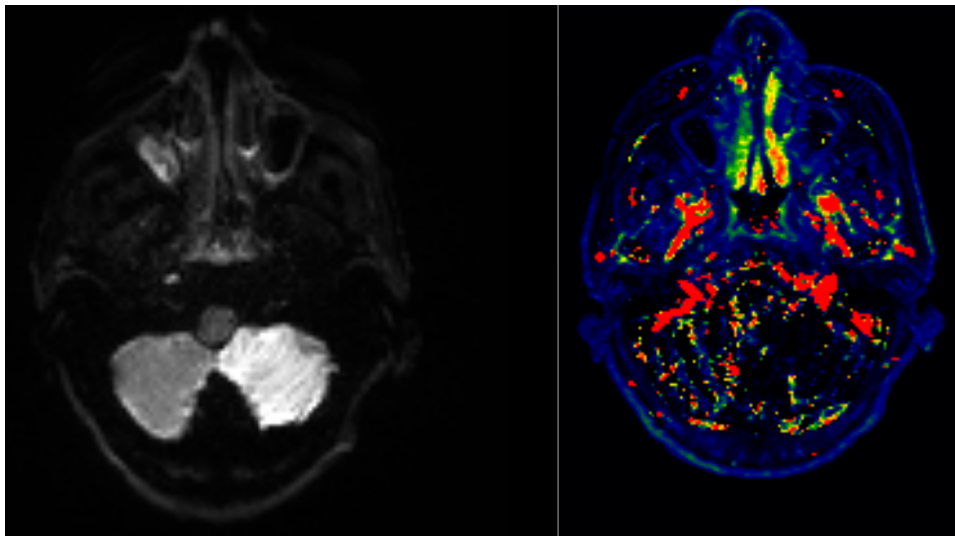


FIGURE III.38 – Exemple d'EBI chez P15 : Ktrans plus bas dans ce territoire. rCMRglu et K1 sont également abaissés visuellement dans ce territoire. De même que RBF y est augmenté.

III. I.4 Ktrans et hypoperfusion secondaire

Les patients du groupe "grave" semblent avoir des médianes de Ktrans plus élevées, par territoire vasculaire comparées au groupe "non-grave". (Figure ??).

Médianes	ACAL	ACAR	MCAL	MCAR	PCAL	PCAR	VBL	VBR	Patient classé grave
P01	5	5	3	3	5	4	7	8	Non
P04	14	15	11	13	16	16	28	28	Oui
P05	34	42	40	40	75	59	67	59	Indéterminé
P06	8	6	8	6	11	10	13	12	Oui
P07	9	7	7	5	10	7	16	16	Non
P09	47	54	44	65	92	97	117	116	Oui
P10	3	4	3	3	5	5	7	11	Non
P11	1	1	0	1	1	2	1	0	Non
P12	12	12	12	12	17	20	33	34	Oui
P14	2	2	2	2	4	2	6	5	Non
P15	11	11	8	6	10	9	21	24	Oui
P16	11	12	6	6	11	13	17	16	Non
P21	24	23	24	23	36	36	50	64	Oui
P24	7	11	7	6	9	6	10	8	Non
P25	21	21	19	15	18	19	35	33	Non
P26	18	17	16	20	26	30	22	29	Indéterminé
P27	32	30	30	26	34	31	43	37	Oui
P28	8	8	6	6	8	8	14	15	Oui

FIGURE III.39 – Médianes des Ktrans (exprimé en $10^{-3}min^{-1}$) par patient, par territoire vasculaire, dans la GM+WM, avec leur classification de gravité : Ce tableau est la version simplifiée de la Figure IV.2.

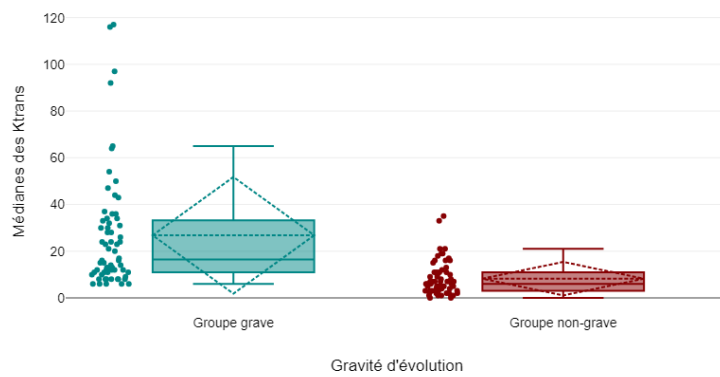


FIGURE III.40 – Médianes des ktrans par territoires vasculaires (GM + WM), par groupe de gravité d'évolution.

:

Cependant, 4 patients ne suivent pas cette tendance (P06, 15, 25 et P28)

Cas d'hypoperfusion secondaire : P27

Ce patient est victime d'une HSA Fisher 4 avec une hydrocéphalie nécessitant la mise en place d'une DVE. Son score WFNS est de 1. Un traitement par Milrinone est débuté au 3e jour à 0,17 µg/kg/min (protocole habituel du service). L'IRM réalisée 3 jours après la sécurisation de l'anévrisme ne montre pas d'allongement de Tmax (donc pas d'hypoperfusion significative mesurée, Figure III.41).

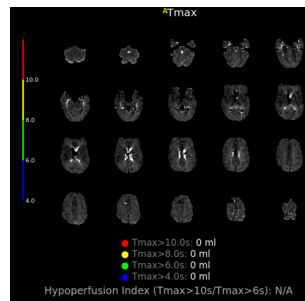


FIGURE III.41 – Séquences Tmax RAPID en IRM à J3 de l'HSA
Absence d'hypoperfusion significative initiale

Les cartographies paramétriques montrent des spots d'élévation de Ktrans, principalement dans le territoire de l'artère cérébrale antérieure gauche, et de la cérébrale moyenne gauche comparativement au côté droit (Figure III.42, III.43).

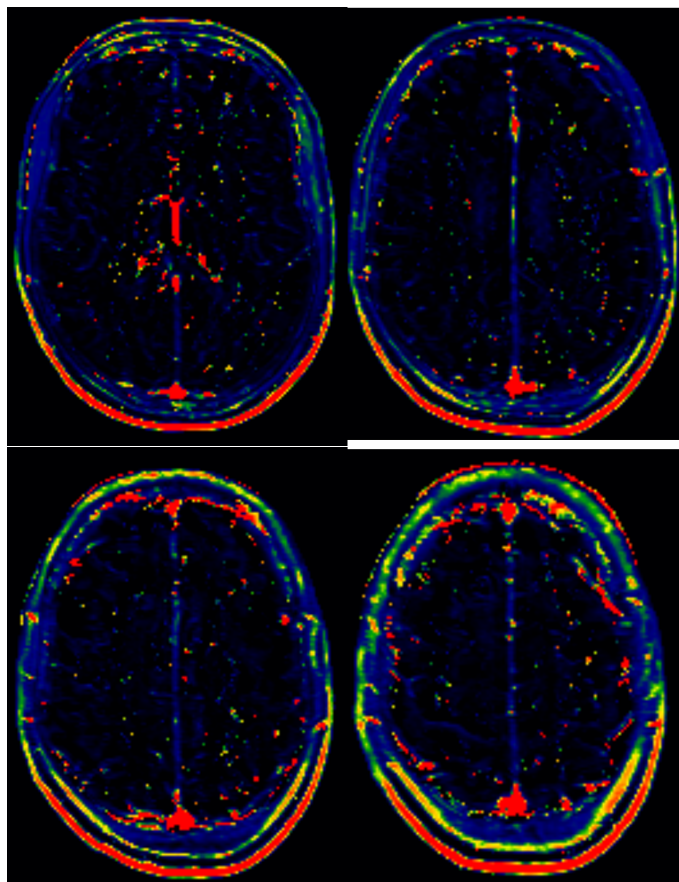


FIGURE III.42 – Cartographies Ktrans à J3

Spots d'élévation de Ktrans à gauche, surtout dans l'artère cérébrale antérieure

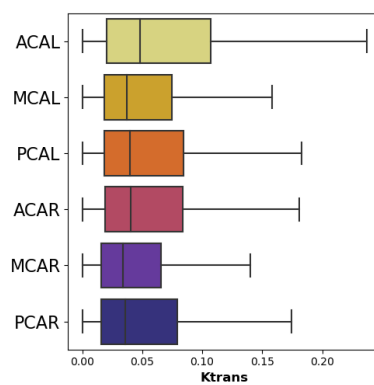


FIGURE III.43 – Box-plot de Ktrans P27 : la médiane et le 3e quartile les plus élevés se situent en ACAL

rCMRGlu (relative) et K1 semblent également majorés dans ce territoire ACAL. Au cours de l'hospitalisation, la posologie de Milrinone est progressivement incrémentée jusqu'à 0,71 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, toujours selon le protocole usuel du service. Au 7e jour, des anomalies de vitesse au doppler transcrânien motivent la réalisation d'un scanner de perfusion montrant un vasospasme sévère diffus, avec des zones d'hypoperfusion prédominantes dans les artères cérébrales antérieures et surtout à gauche (Figure III.44).

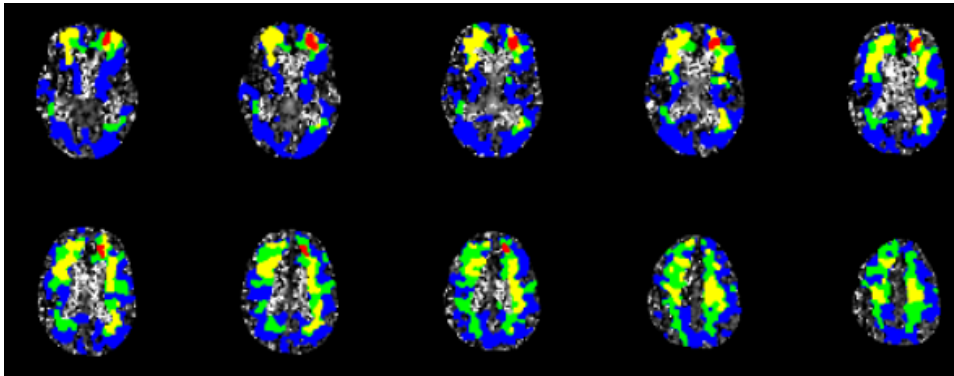


FIGURE III.44 – Séquences Tmax RAPID en scanner à J7 de l'HSA . Patient déjà sous 4 mg/h de Milrinone selon le protocole usuel du service. Hypoperfusion prédominante dans le territoire de l'artère cérébrale antérieure gauche

Une angioplastie chimique est réalisée au niveau de de la portion A1 de l'artère cérébrale antérieure gauche et de la portion M1 de l'artère cérébrale moyenne gauche. La posologie de Milrinone intraveineuse est majorée jusqu'à 1,42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, permettant l'amélioration de la perfusion cérébrale, et l'absence d'apparition d'ICR.

L'ensemble des paramètres calculés dans les territoires cérébraux antérieurs chez ce patient est présenté dans la figure III.45.

	ACAR	ACAL	Index de latéralité (%)
K1_IQ1 (10⁻³)	65,48	68,15	2,00
K1_Médiane (10⁻³)	80,87	84,53	2,21
K1_IQ3 (10⁻³)	95,70	97,03	0,69
CMRGlu_IQ1	23,10	27,03	7,84
CMRGlu_Médiane	32,79	34,50	2,54
CMRGlu_IQ3	41,91	40,77	-1,39
Ktrans_IQ1 (10⁻³)	18,73	20,16	3,68
Ktrans_Médiane (10⁻³)	40,45	48,00	8,53
Ktrans_IQ3 (10⁻³)	83,63	106,91	12,22
RBF-DSC_IQ1	15,83	16,70	2,65
RBF-DSC_Médiane	27,52	31,61	6,91
RBF-DSC_IQ3	46,65	51,82	5,25

FIGURE III.45 – Statistiques de l'ensemble des paramètres en comparant ACAL et ACAR (Patlak graphique non applicable donc les valeurs de CMRGlu sont relatives)

Cas d'hypoperfusion secondaire P12

Chez le patient P12, Il nous semble retrouver à J3 une élévation de Ktrans et de K1 dans les territoires MCAR et PCAR (figure III.46). La CMRGlu quantitative était également élevé en PCAR (III.47). A J6 de son évolution, on note l'apparition d'une hypoperfusion dans les territoires MCAR, jonctionnels MCAR/PCAR, et en PCAL.

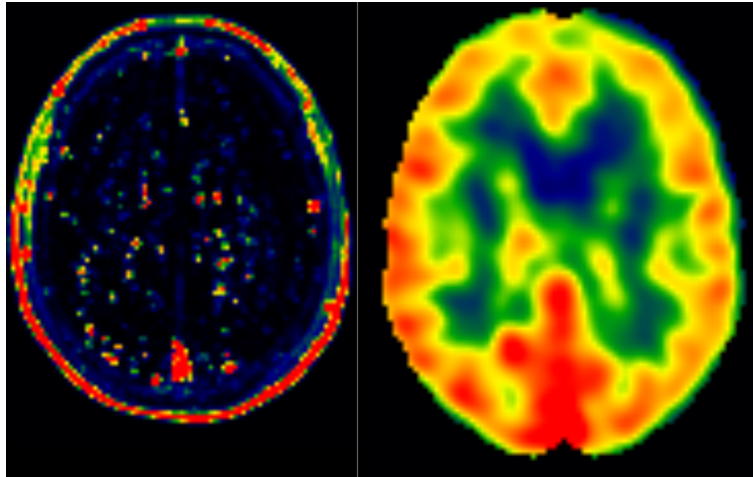


FIGURE III.46 – Cartes paramétriques de P12 à J3 : Plage de Ktrans élevé (gauche), en regard d'un K1 élevé en TEP (Droite) dans les territoires MCAR et PCAR.

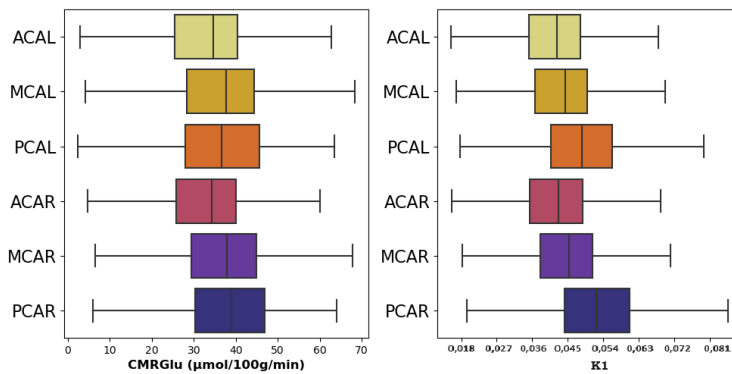


FIGURE III.47 – Box plots de CMRGlu et K1 : Elévation des paramètres dans PCAR

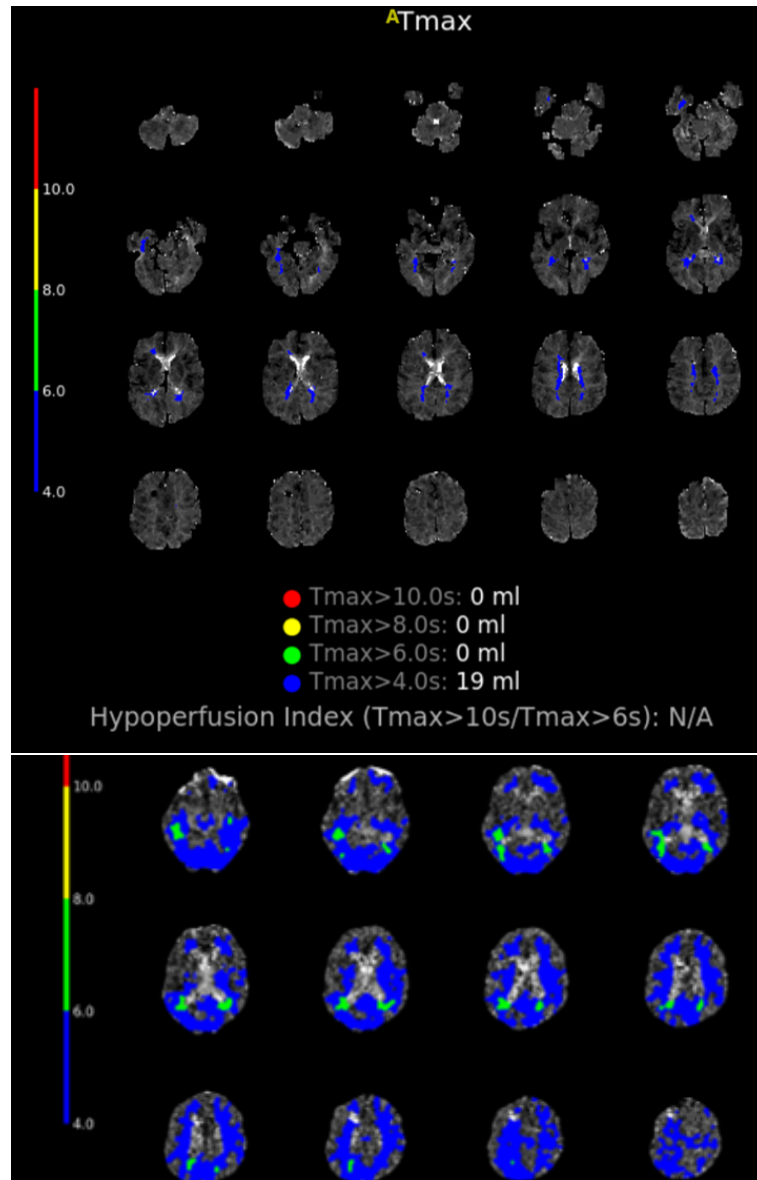


FIGURE III.48 – P12 : Tmax en IRM à J3 (dessus), et au scanner à J6 (dessous) : apparition d'un Tmax > 6s principalement en MCAR, à la jonction MCAR/PCAR, et légèrement en PCAL

Cas d'hypoperfusion secondaire P09

Voici un troisième exemple extrait du groupe "grave". Le patient ne présentait pas d'EBI, et l'IRM à J3 ne montre pas d'anomalie initialement au Tmax RAPID. Au 6e jour, un vasospasme sévère apparaît avec une hypoperfusion principalement dans le territoire MCAR, les 2 PCA, et en ACAL (Figure III.49).

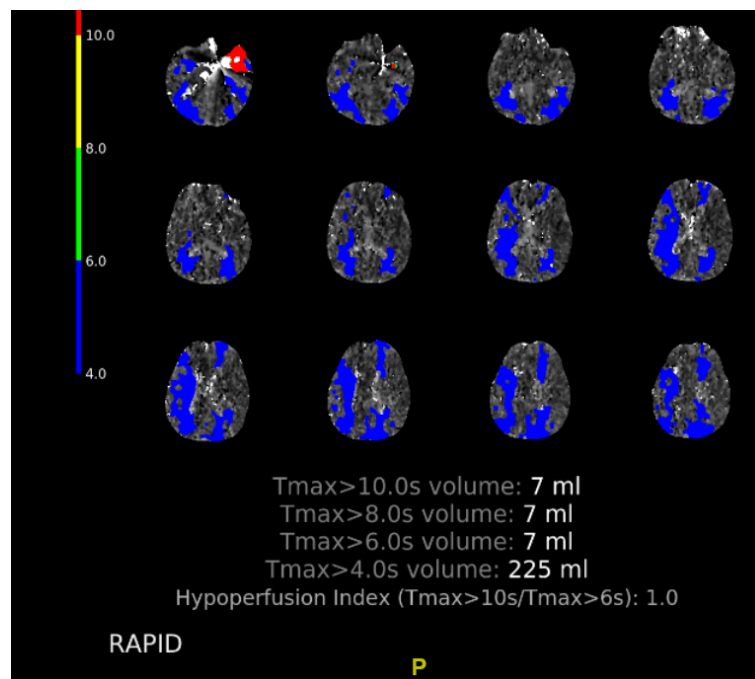


FIGURE III.49 – Hypoperfusion secondaire de P09 au 6e jour au scanner : Hypoperfusion dans les territoires MCAR, les 2 PCA et en ACAL.

L'IRM-DCE à J3 objectivait déjà des élévations du K_{trans} dans des zones superposables à celles visualisées en Tmax 3 jours plus tard (J6) (Figure III.50, III.51).

En TEP, on observe une élévation relative de $rCMGR_{Glu}$ (Patlak non applicable) dans les territoires MCAR et ACAR, et de K_1 dans les 2 cérébrales postérieures (Figure III.52).

La figure III.53 présente les différents paramètres par territoire vasculaire.

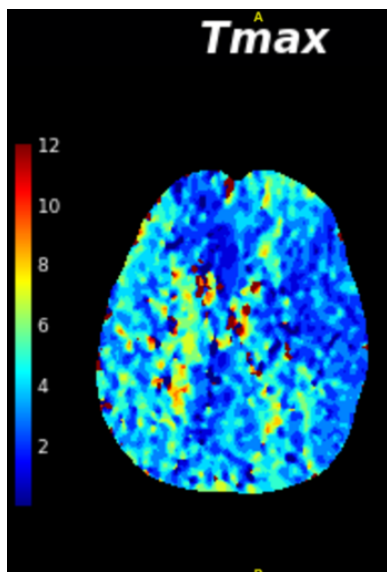


FIGURE III.50 – Analyse du Tmax au 6ème jour en scanner

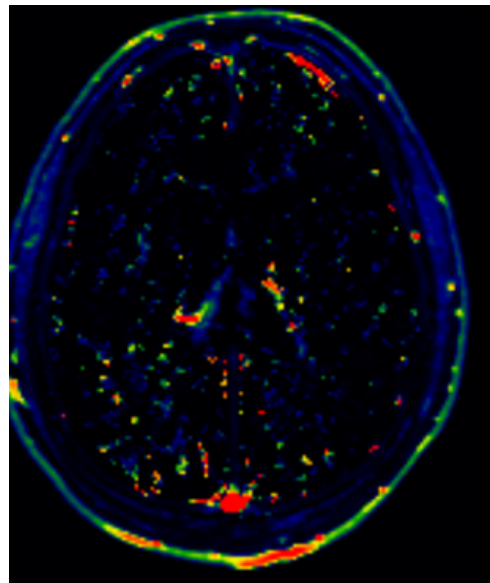


FIGURE III.51 – Cartographie de Ktrans au 3ème jour

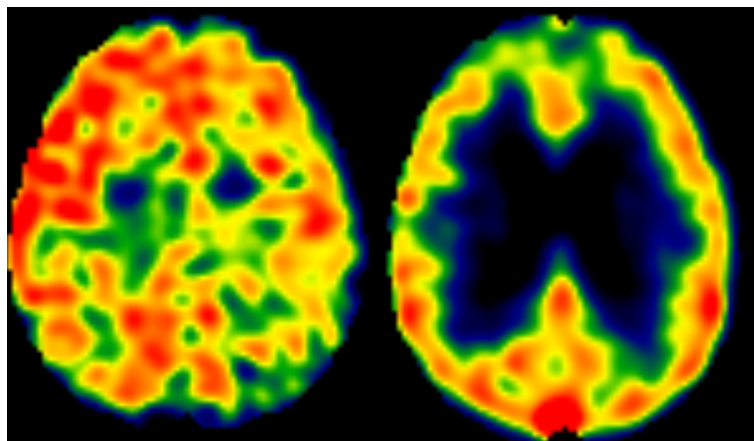


FIGURE III.52 – TEP de P09 à J3 : rCMRGlucose à gauche et K1 à droite

Elle montre que Ktrans est le plus élevé dans les 2 PCA, que Ktrans MCAR est supérieur à Ktrans MCAL sur la médiane et Q3. Par ailleurs, la médiane de RBF en MCAR est supérieure à celle en MCAL; l'élévation de RBF en PCA est habituelle dans notre population, mais l'écart avec les autres territoires est plus marqué. rCMRGlucose est plus élevée en ACAR et MCAR.

CBF (extrapolé de K1) est plus élevé dans les territoires postérieurs.

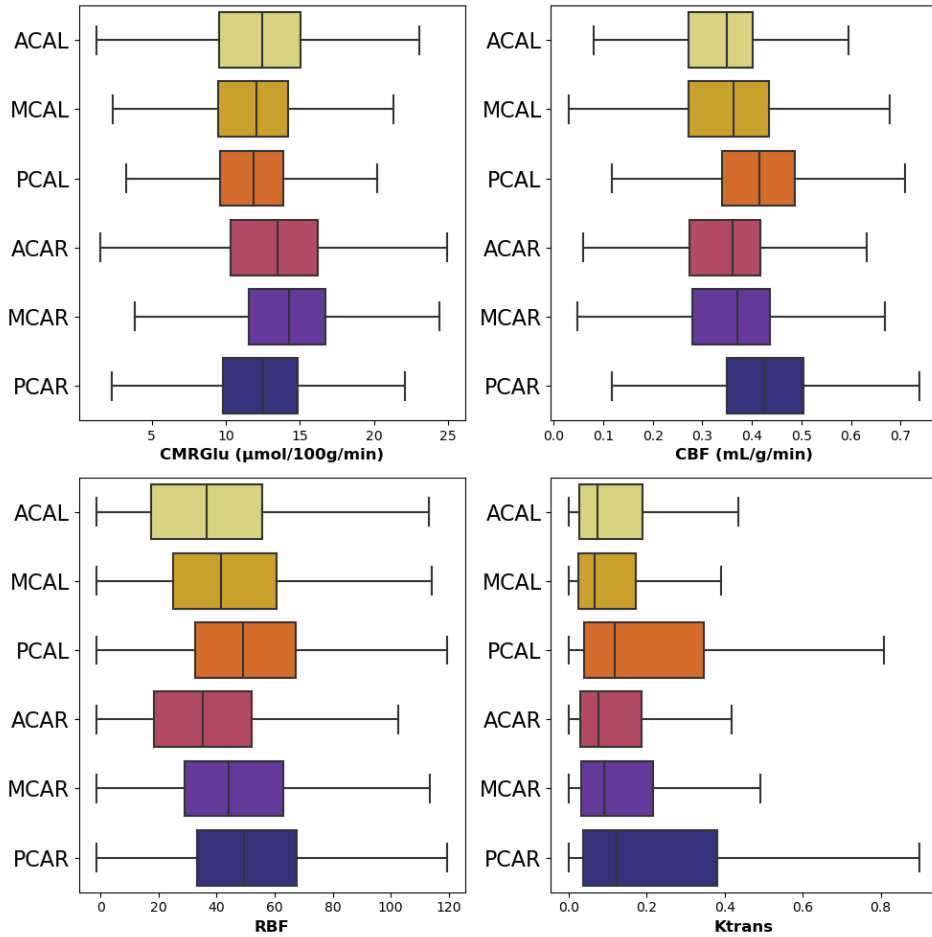


FIGURE III.53 – Boxplot de P09 présentant rCMRglu, CBF, RBF et Ktrans par territoire vasculaire.

IV Discussion

IV. A Discussion méthodologique

Nous avons choisi d'analyser la perméabilité de la BHE par DCE-IRM. Pour éviter des erreurs d'interprétation, celle-ci doit être accompagnée d'une évaluation concomitante de la perfusion cérébrale, idéalement de manière quantitative et absolue. Pour que l'interprétation de la perfusion cérébrale soit correcte, celle-ci doit prendre en compte l'état du métabolisme cérébral. Nous avons donc fait le choix d'y associer une analyse de la perfusion cérébrale et du métabolisme glucidique, par DSC-IRM et TEP-FDG.

Choix des modèles pharmacocinétiques

En DCE-IRM, notre centre travaille habituellement avec le modèle de Tofts étendu, plus approprié lorsque des différences majeures de perméabilité existent (en oncologie par exemple). Le modèle de Patlak semble être plus approprié pour rechercher des différences plus subtiles [49] [50].

En TEP-Dynamique, la décroissance précoce des courbes d'activité tissulaire montrée par la figure III.13, très fréquemment observée chez nos patients, rend la méthode graphique de Patlak inexacte pour l'estimation du CMRGlucose. L'optimisation de la méthode "LLS" est en cours pour pouvoir obtenir des valeurs quantitatives de CMRGlucose par cette méthode.

Choix de la DSC-IRM pour l'estimation de la perfusion cérébrale

Dans l'HSA, plusieurs facteurs contribuent à une perturbation de l'analyse en DSC-IRM, par modification de la susceptibilité magnétique. On peut citer la présence d'hématome sur le trajet de la sonde de dérivation ventriculaire externe en région frontale, l'anévrisme embolisé (surtout lorsqu'il se situe au niveau de l'artère cérébrale moyenne), et la présence de quantité importante de sang dans les vallées sylviennes, ou stagnant dans les ventricules (Figure IV.1).

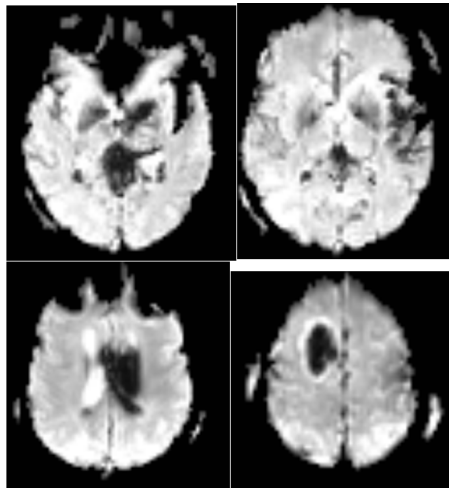


FIGURE IV.1 – Exemples de séquences DSC-IRM, soumises à des artefacts

Malgré ses limites potentielles, nous avons choisi de commencer par étudier le débit sanguin cérébral par DSC-IRM car c'est la méthode la plus couramment utilisée et la mieux maîtrisée. Des analyses plus approfondies des séquences en ASL sont en cours. Une autre méthode envisageable pour estimer la perfusion cérébrale est celle utilisant la DCE-IRM, comme étudiée par Larsson [51] et Sourbron [52], qui présente l'avantage d'être moins sensible aux artefacts de susceptibilité, et de mieux prendre en compte la perméabilité dans l'algorithme.

Limites de la segmentation GM/WM et choix des indicateurs statistiques

Comme présenté dans la partie II. F.2, 2 sessions d'analyses statistiques ont été réalisées. Ci-dessous est présenté le tableau généré pour l'analyse de Ktrans, par la première session d'analyse. Des discordances avec certaines boîtes à moustaches ou autres tableaux statistiques présentés dans l'étude sont dans de rares cas possibles. En effet, les données de ce tableau prennent en compte la substance grise et la substance blanche isolément, contrairement aux box-plots où le cerveau dans son ensemble a été étudié. Bien que plus intéressant pour explorer le mécanisme physiopathologique sous-jacent, la segmentation automatique GM/WM étant effectuée sur des cartes de probabilité, elle soumet ce tableau à des biais supplémentaires.

Médianes (MAD)	ACAL		ACAR		MCAL		MCAR		PCAL		PCAR		VBL		VBR	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
P01	4,59	3,85	4,69	3,87	3,35	2,90	2,80	2,52	4,84	4,41	3,67	3,42	7,06	6,14	7,92	7,01
P04	13,85	12,43	14,86	13,12	10,95	10,13	13,48	11,83	16,31	15,03	16,43	15,42	27,91	24,97	28,12	25,54
P05	34,36	25,74	42,16	31,66	40,28	31,29	39,95	31,06	74,72	61,15	58,64	48,53	66,74	48,19	59,28	43,95
P06	8,34	7,22	5,74	5,36	7,85	6,67	6,38	5,91	10,63	8,94	9,70	8,31	12,56	11,45	12,45	11,22
P07	8,64	7,65	7,49	6,62	7,29	6,34	5,08	4,51	9,72	8,69	7,29	6,52	15,64	13,05	15,62	13,09
P09	47,16	34,12	53,81	38,39	43,93	31,97	64,91	49,26	92,35	74,47	96,88	80,31	116,78	78,77	115,63	78,54
P10	3,40	3,26	4,30	4,07	2,64	2,56	2,72	2,66	4,50	4,39	5,15	5,02	7,11	6,93	11,35	10,97
P11	0,54	0,54	1,40	1,38	0,27	0,29	0,79	0,79	1,35	1,35	2,14	2,12	0,61	0,61	0,24	0,25
P12	11,62	8,30	11,85	8,50	11,62	9,08	11,77	9,08	16,65	14,15	20,06	17,56	32,78	25,30	33,74	27,42
P14	1,91	1,77	2,39	2,17	1,64	1,59	1,64	1,57	3,72	3,62	2,37	2,31	5,81	5,54	5,13	4,95
P15	11,32	10,00	10,70	9,60	8,47	7,81	5,92	5,54	9,95	9,17	9,34	8,79	20,86	18,86	24,25	21,73
P16	11,24	9,81	12,05	10,34	6,02	5,63	6,22	5,66	10,60	10,04	12,62	11,79	16,77	15,43	16,09	14,93
P21	24,22	17,96	22,61	16,30	24,27	18,43	22,95	17,30	35,70	27,50	36,13	29,01	50,38	37,50	64,27	49,93
P24	7,33	6,46	10,97	8,37	7,43	6,40	6,26	5,74	9,06	8,02	6,17	5,71	9,53	8,31	7,78	7,20
P25	21,08	15,06	20,57	14,35	18,91	13,45	15,08	10,83	17,70	14,15	19,26	15,71	35,18	28,81	32,56	26,39
P26	17,63	13,31	16,78	12,76	16,09	13,08	20,49	16,17	26,27	21,40	30,16	25,56	22,38	18,15	29,01	23,54
P27	32,27	21,01	30,21	18,23	29,81	17,12	26,43	15,53	34,22	21,09	30,84	20,34	42,88	28,40	37,43	25,10
P28	7,94	6,33	7,59	5,78	6,06	4,53	5,88	4,48	7,83	6,66	7,87	7,00	14,05	12,06	15,17	12,31

FIGURE IV.2 – Médianes des Ktrans avec Median Absolute Deviation : Ktrans (en $10^{-3}min^{-1}$) pour l'ensemble des patients, dans chaque territoire vasculaire, dans la GM et WM combinée, en écartant les masques de lésions initiales.

Par exemple, pour le patient P27, l'élévation de Ktrans dans l'ACAL est moins marquée dans ce tableau, en rapport avec une segmentation imparfaite

de la substance grise, comme montrée sur la figure IV.3 ci-dessous.

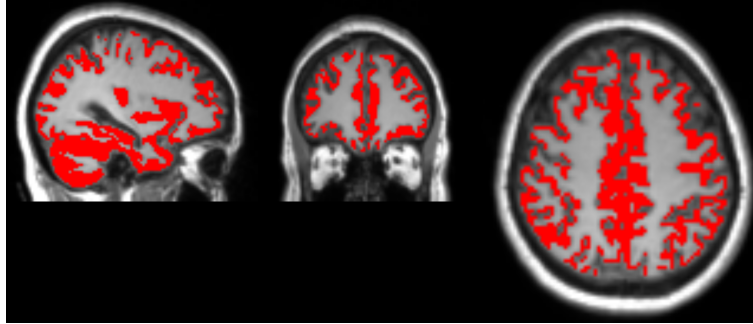


FIGURE IV.3 – Segmentation imparfaite de GM pour P27

Concernant les indicateurs statistiques, les différences observées visuellement sur les cartes représentent surtout des écarts de 3e quartile. Les différences de médianes sont visibles uniquement lorsque les différences de distribution sont majeures. La majorité des études ayant étudiées le K_{trans} utilise la médiane, voire la moyenne. Au vu de la distribution du paramètre, d'utiliser d'autres percentiles.

Limites de la comparaison des sous-groupes

En raison du caractère exploratoire et préliminaire des analyses, nous avons comparé leurs médianes par territoires vasculaires. Cela biaise l'analyse car nous analysons en réalité la moyenne des médianes. Les résultats fournis sont donc à prendre avec précaution. De plus, au vu du faible nombre de patients, nous préférons ne pas conclure quant à une influence réelle d'une variable sur un résultat. Pour autant, les résultats présentés dans ce travail permettent de décrire des tendances. L'objectif ici est principalement d'illustrer ces dernières, et non de conclure quant à la significativité statistique des différences observées.

IV. B Discussion des résultats

IV. B.1 Caractéristiques de la population

Le premier résultat surprenant est qu'aucun patient n'ait développé d'ICR sur les 28 patients inclus dans le protocole PREDISP, et par conséquent les 18 patients inclus dans cette étude. En effet, son incidence semble avoir régressé dans notre centre, possiblement grâce à l'évolution des pratiques. On peut notamment citer la réalisation plus fréquente des scanners de perfusion, et l'utilisation plus large de la Milrinone intraveineuse, et cela même de manière préventive. L'utilisation de Milrinone durant l'examen de TEP semble aussi avoir pour conséquence de rendre la méthode graphique de Patlak inapplicable pour l'estimation quantitative de la CMRGlu, par un mécanisme non encore élucidé.

La population étudiée est assez diversifiée dans ses caractéristiques (proportion d'anesthésie générale, localisation d'anévrisme, score WFNS). Les lésions d'EBI sont souvent de petits volumes, sauf chez trois patients, et un volumineux hématome chez un autre. Notre centre privilégie fortement la sécurisation par voie endovasculaire, sauf dans de rares cas.

IV. B.2 Création des groupes "grave" et "non-grave"

Premièrement, nous n'avons pas de patients témoins sains avec les mêmes protocoles d'imageries, sur lesquels on pourrait baser une comparaison des paramètres. Deuxièmement, il n'y a pas eu d'ICR. Pour pouvoir réaliser des comparaisons, nous avons classé *a posteriori*, selon la gravité de leur évolution, les patients en groupe "grave" et "non-grave". Cette classification utilise des critères objectifs (III.3), et elle ne serait discutable que pour le patient P11.

La figure III.4 analysant les caractéristiques initiales des 2 sous-groupes nous permet de déterminer les biais associés à leur comparaison. Par la même occasion, il nous permet d'identifier les facteurs de risques d'hypoperfusion sévère dans notre population. Ces facteurs de risques (et de biais) semblent être la ventilation mécanique invasive et donc l'imagerie sous anesthésie générale, un EBI étendu, un score WFNS 4 ou 5, et le sexe masculin.

IV. B.3 Distribution régionale de Ktrans

Concernant la distribution régionale de Ktrans selon le territoire vasculaire (à savoir PCA > ACA > MCA), une étude [53] réalisée chez des sujets âgés (moyenne d'âge 65 ans) sans trouble cognitif, a également trouvé des différences de distribution de Ktrans dans la substance blanche par territoire anatomique. Ktrans était plus élevé en occipital comparativement aux autres régions. La substance grise n'a été analysée que dans les noyaux profonds (Figure IV.4).

	25% Percentile	Median	75% Percentile	Mean	SD	Lower 95% CI of Mean	Upper 95% CI of Mean
Hippocampus							
Hippocampus, right	0.247	0.472	0.670	0.529	0.472	0.381	0.677
Hippocampus, left	0.161	0.515	0.909	0.585	0.515	0.419	0.751
White matter							
CWM, right	0.193	0.278	0.537	0.426	0.730	0.299	0.553
CWM, left	0.169	0.281	0.512	0.408	0.362	0.284	0.553
FWM, right	0.126	0.233	0.443	0.342	0.351	0.222	0.463
FWM, left	0.074	0.198	0.369	0.291	0.287	0.192	0.389
IWM, right	0.196	0.401	0.790	0.555	0.586	0.353	0.756
IWM, left	0.213	0.414	0.900	0.562	0.497	0.391	0.733
TWM, right	0.115	0.200	0.429	0.494	0.809	0.217	0.772
TWM, left	0.110	0.226	0.627	0.501	0.668	0.272	0.731
PWM, right	0.153	0.312	0.534	0.375	0.323	0.264	0.486
PWM, left	0.158	0.464	0.748	0.595	0.609	0.386	0.805
OWM, right	0.248	0.530	0.940	0.911	1.132	0.522	1.300
OWM, left	0.250	0.618	1.339	1.051	1.320	0.597	1.504
Deep gray matter							
CAU, right	0.316	0.523	0.963	0.678	0.596	0.474	0.883
CAU, left	0.303	0.409	0.672	0.514	0.366	0.388	0.640
PAL, right	0.226	0.471	0.807	0.563	0.440	0.412	0.714
PAL, left	0.199	0.463	0.936	0.544	0.402	0.406	0.682
PUT, right	0.249	0.420	0.709	0.536	0.456	0.380	0.693
PUT, left	0.174	0.383	0.598	0.501	0.470	0.339	0.662
THAL, right	0.361	0.614	0.931	0.693	0.489	0.525	0.861
THAL, left	0.343	0.598	1.013	0.732	0.512	0.556	0.908

To aid comparisons with previously reported values, data were presented as the mean and SD, as well as the median and interquartile range, irrespective of the normality of data distribution of the mean Ktrans values. CAU = caudate nucleus, CI = confidence interval, CWM = cingulate white matter, FWM = frontal white matter, IWM = insular white matter, OWM = occipital white matter, PWM = parietal white matter, SD = standard deviation, TWM = temporal white matter

FIGURE IV.4 – Différences régionales de Ktrans chez le sujet âgé, sans trouble cognitif (Ha, 2021)[53]

: Dans la substance blanche, le Ktrans est plus élevé en région occipitale.

En territoire postérieur, les valeurs de RBF et K1 y sont également les plus élevées. De plus, on observe fréquemment dans notre population, un

hypersignal FLAIR en occipital (Figure IV.5), comparable aux anomalies retrouvées en phase initiale de PRESS syndrome. Par ailleurs, les territoires les plus fréquemment concernés par une hypoperfusion secondaire ont été définis comme étant en territoire postérieur dans notre étude (selon l'atlas utilisé ici) (Figure en annexe V.3). Une réserve est cependant de mise sur la localisation des hypoperfusions secondaires, car leurs localisations ont été principalement définies en fonction des séquences RAPID, et la segmentation des territoires jonctionnels n'existe pas dans le niveau 2 de l'atlas utilisé . Or les hypoperfusions semblent se produire fréquemment dans ces territoires jonctionnels.

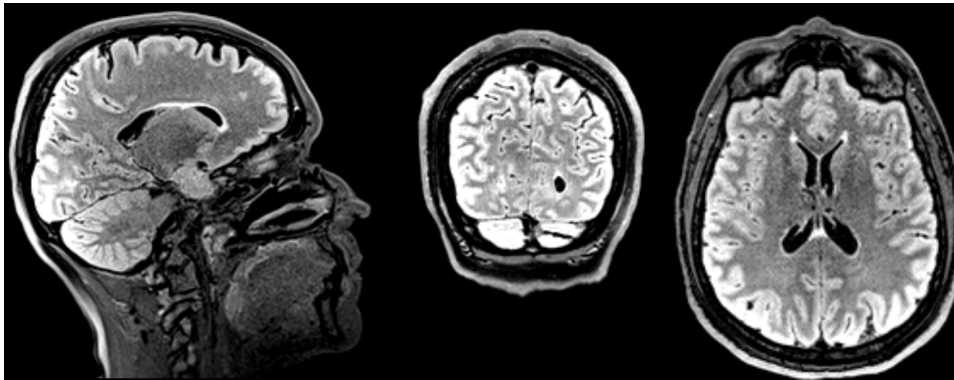


FIGURE IV.5 – Hypersignal FLAIR postérieur
: anomalies fréquemment observées dans notre population

Si ces anomalies se confirment, cela pourrait suggérer que les territoires cérébraux postérieurs ont une perfusion et une perméabilité au 3e jour plus élevées, et sont plus à risques de développer une hypoperfusion secondaire, puis viendrait les cérébrales antérieures (en excluant de l'analyse le territoire vertébrobasilaire).

IV. B.4 Comparaison du débit sanguin cérébral par RBF-DSC et CBF en TEP

Comme montré dans la sous-section III. H, la relation entre le CBF (K1) en TEP et le RBF en DSC-IRM n'est pas systématique. Cette corrélation semble surtout forte pour des valeurs de RBF élevées (Figure III.26).

Ce phénomène a plusieurs explications potentielles. Premièrement, il est à préciser que le coefficient d'extraction E du FDG dépend lui-même du débit global, n'est pas strictement identique dans chaque région du cerveau, et probablement pas entre zones saines et pathologiques.

Deuxièmement, en cas d'augmentation significative de la perméabilité de la BHE, le paramètre K1 reflète probablement à la fois la perfusion et la perméabilité (I.16).

IV. B.5 Relation entre Ktrans et perfusion initiale en DSC

Comme montré dans la sous-section III. E, lorsque la perfusion est élevée, Ktrans est indépendant de la perfusion, et reflète directement la perméabilité. Aucune situation de franche hypoperfusion initiale n'a été authentifiée dans notre population. Cependant, en se penchant sur le cas d'un patient avec une légère hypoperfusion (P06), le test de corrélation suggère que Ktrans semble croître à mesure que le RBF baisse, ce qui semble contre-intuitif d'un point de vue du modèle cinétique. L'autre hypothèse serait qu'une hypoperfusion persistante à J3 serait associée à une élévation de la perméabilité. Cela reste à confirmer, chez d'autres patients, et par d'autres méthodes d'analyses de la perfusion cérébrale.

IV. B.6 Relation entre K_{trans} et K_1

Les deux paramètres reflètent le passage du traceur du secteur plasmatique vers le secteur tissulaire, à travers la barrière hémato-encéphalique. Parmi les nombreuses différences qui existent entre ces deux paramètres, on peut citer la différence en poids moléculaire des traceurs utilisés. Le poids moléculaire du Clariscan (Gadolinium) est d'environ 750 Da, contre 181 Da pour le 18-FDG. En conséquence, le FDG peut probablement traverser plus facilement une BHE altérée, d'autant plus qu'il est capté de manière physiologique par le transporteur GLUT au niveau cérébral. En théorie, le Clariscan ne devrait pas traverser cette barrière, sauf si elle est rompue, et la valeur théorique de K_{trans} est de 0 en situation physiologique. K_{trans} a une distribution semi-gaussienne, alors que K_1 a une distribution plutôt normale. La distribution par territoire vasculaire de K_1 ne suit pas toujours celle de K_{trans} . Comme montré dans la sous-section III. G, pour un même patient, il n'existe pas de relation linéaire directe entre K_{trans} et K_1 . Des corrélations existent dans certains cas, et aux mieux sont d'intensité modérée (r à 0,3).

Dans un territoire avec un K_1 élevé (figure III.22), K_{trans} a une corrélation positive avec K_1 dans les valeurs élevées de K_1 , mais il n'y a pas de corrélation dans les valeurs faibles. On pourrait en déduire que lorsque la perméabilité est très élevée, les 2 paramètres concordent et s'élèvent ; K_1 refléterait alors la perméabilité plus que la perfusion dans cette situation.

Dans un territoire avec un K_1 bas (figure III.23), K_{trans} peut également avoir une faible corrélation positive avec K_1 , mais uniquement dans les valeurs basses de K_1 . Si cette corrélation existe réellement, sa raison reste à expliquer.

En somme, les relations entre K_1 et K_{trans} varient selon les patients.

IV. B.7 Comparaison des rapports entre K1 au RBF et Ktrans au RBF

Dans les valeurs élevées de RBF, il semble que le paramètre K1 ait une corrélation positive avec RBF, alors que Ktrans est indépendant de RBF. En somme, plus la perfusion est élevée par rapport à la perméabilité, plus K1 va refléter la perfusion, contrairement au Ktrans qui va refléter la perméabilité indépendamment de la perfusion.

Dans les valeurs basses ou intermédiaires de RBF, dans une situation où on suspecte une perméabilité très élevée par un Ktrans anormalement haut (ACAL de P27 comme présenté dans la sous-section III. I.4), K1 a une plus grande corrélation au RBF que Ktrans ne l'a avec RBF, comme montré dans le corrélogramme ci-dessous (Figure IV.6, IV.7). Cela pourrait suggérer que, dans des situations de perfusion basse ou intermédiaire, K1 tend plus facilement vers la perfusion, que ne le fait Ktrans. On pourrait envisager que K1 corrèle avec Ktrans dans cet échantillon, mais ce n'est pas le cas ($r = -0,1$). En somme, lorsque la perfusion est intermédiaire ou légèrement basse, Ktrans reflète mieux la perméabilité que K1.

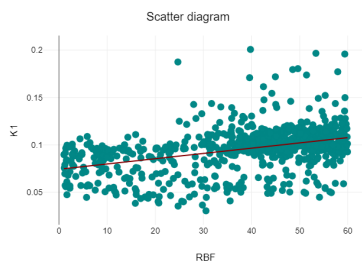


FIGURE IV.6 – Corrélogramme entre K1 et RBF dans ACAL pour P27 : $r = 0,42$

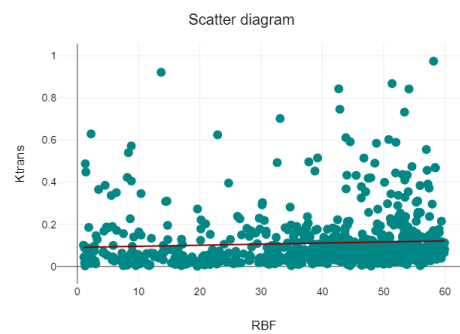


FIGURE IV.7 – Corrélogramme entre Ktrans et RBF dans ACAL pour P27 : $r = 0,21$

IV. B.8 Relation entre Ktrans et CMRGlu

De nombreuses études comparant le TEP-FDG et l'IRM-DCE existent, mais à notre connaissance, aucune n'utilise la technique d'acquisition dynamique de TEP-FDG. Seules des comparaisons de SUV (Standar Uptake Value) et de Ktrans existent parfois, mais dans le cancer du sein [54], la neuropathie diabétique [55], ou encore l'athérosclérose [56].

Comme montré dans la figure III.17, une situation d'hypométabolisme globale est associée à des valeurs inhabituellement basses de Ktrans. Inversement, un hypermétabolisme pourrait être associé à des Ktrans élevées (P12). Pour l'instant cependant, cette étude de corrélation n'a pu être réalisée que chez un faible nombre de patients pour lesquels des valeurs quantitatives de CMRGlu sont disponibles. De plus, en analysant spécifiquement les valeurs de CMRGlu basses (sous-section III. F.1) ou hautes (figure III.21), il ne semble pas y avoir de lien direct entre la CMRGlu et le Ktrans.

IV. B.9 Ktrans et pathologie

Ktrans, Anesthésie générale et gravité

Il nous semble que la comparaison des Ktrans entre patients sous AG et patients éveillés (figure III.30) est fortement biaisée par leurs différences de gravité initiale. En effet, les patients nécessitant une AG sont en général les plus sévères initialement, et donc à risque de devenir "grave" secondairement. Cela est montré par la proportion élevée de patients sous AG dans le groupe "grave", dans la sous-section IV. B.2. On ne peut ainsi pas conclure qu'une anesthésie générale élèverait le Ktrans.

Les patients ayant une évolution "grave" semblent avoir des médianes

de Ktrans plus élevées (Figure III.40). Cela reste à confirmer en comparant directement la médiane d'un patient à un autre, et non en comparant les médianes des territoires vasculaires, comme expliqué dans la sous-section IV. A. Comme vu dans la figure III.39, des patients peuvent avoir des Ktrans élevés sans devenir "grave", et inversement des Ktrans bas et devenir "grave". Cela met à défaut l'utilisation isolée de ce paramètre comme prédicteur de l'évolution clinique. Son seuil reste également à définir.

Des hypothèses sont émises concernant les patients qui mettent en défaut la fiabilité de Ktrans, pour prédire la gravité :

- P25 est le seul patient à avoir bénéficié d'un clipping chirurgical pour la sécurisation de son anévrisme, ce qui pourrait expliquer une élévation inhabituelle de Ktrans
- P28 présente une élévation isolée de Ktrans dans les territoires vertébro-basilaires, et son évolution est marquée par un vasospasme très sévère de l'artère basilaire, nécessitant une angioplastie.
- Concernant P06, son Ktrans ne semble pas élevé, et pourtant son évolution est considéré "grave". Sa gravité pourrait malgré tout être prédite par sa valeur de CMRGlu élevée (Figures III.17, III.18, comme expliqué ultérieurement dans la sous-section IV. C.4.

Ktrans et volumineux hématoxe intraparenchymateux

En cas de volumineux hématoxe intraparenchymateux, la valeur globale du Ktrans est inhabituellement basse, excepté au sein de l'hématoxe. Cette valeur anormalement basse de Ktrans est associée à un hypométabolisme global et régional (on notera que ce patient n'était pas sous AG). Le rapport entre les deux paramètres n'est pour l'instant pas clairement identifié (comme discuté dans la sous-section IV. B.8). De plus, il est à souligner qu'au vu de la proportion importante de valeurs négatives de CMRGlu chez ce patient, la méthode de Patlak n'est probablement pas adaptée à cette situation.

Ensuite, on pourrait émettre l'hypothèse que cette valeur basse de K_{trans} soit en lien avec une situation de perfusion limitante, sous-estimant l'évaluation de la perméabilité par le paramètre K_{trans} . Comme discuté dans la sous-section IV. B.4, le paramètre K_1 ne semble pas être absolument fiable pour estimer le débit cérébral, surtout en situation clairement pathologique ou de perméabilité franchement accrue. Le CBF estimé par cette technique montre des valeurs qui semblent hautes (entre 30 et 50 mL/100g/min) (Figure IV.8).

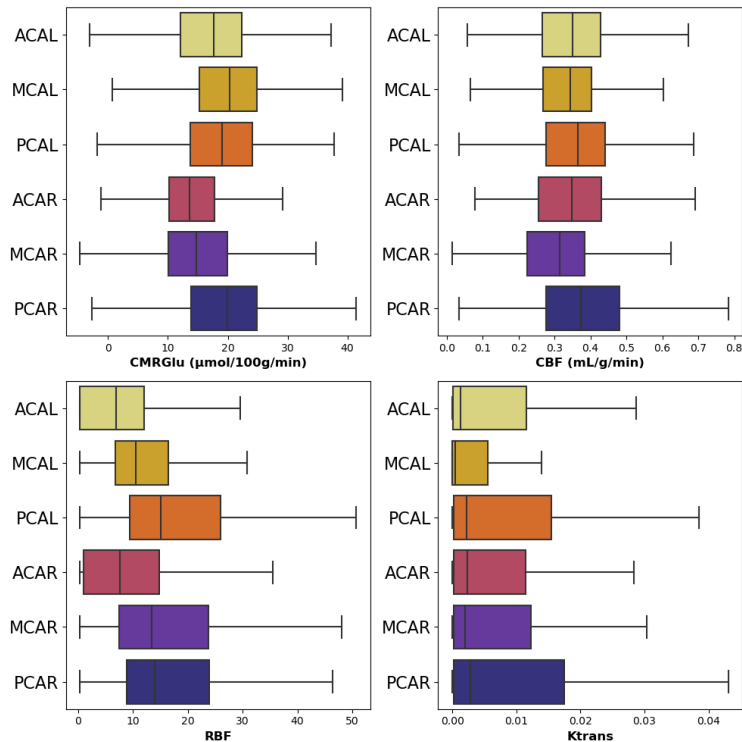


FIGURE IV.8 – Box plots de P11
: Patient présentant l'hématome temporo-pariétal droit

L'analyse du T_{max} du 3ème jour montre une légère hypoperfusion (cf Figure IV.9), mais le volume de l'hématome rend l'analyse en DSC-IRM difficilement interprétable (par modification de la susceptibilité magnétique, et de fuite théorique majeure du produit de contraste). Les premières analyses

des valeurs quantitatives en ASL ne semblent pour l'instant pas pencher en faveur d'une hypoperfusion, mais cela reste à confirmer.

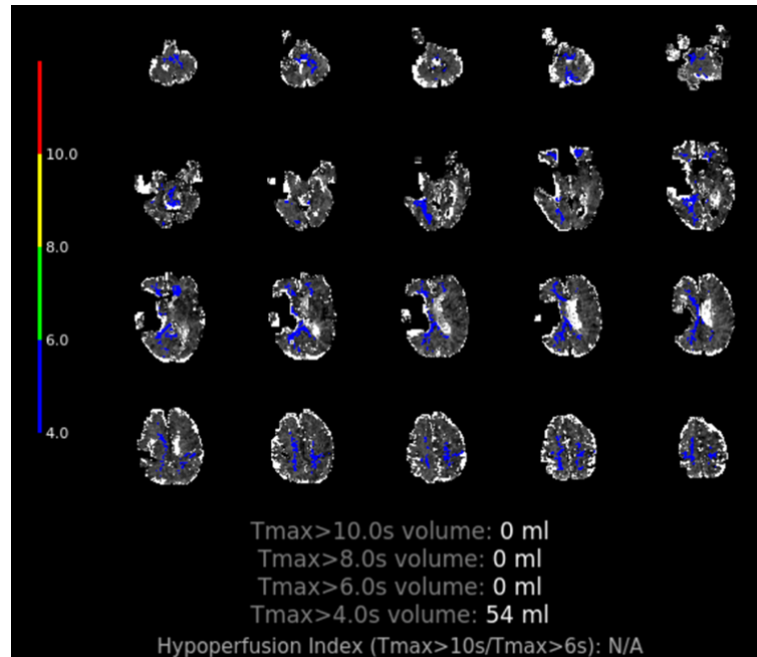


FIGURE IV.9 – P11 T_{max} à J3
: En faveur d'une perfusion globalement ralentie

La dernière hypothèse, est que le volume de cet hématome met à défaut le modèle pharmacocinétique en DCE-IRM, donnant une valeur quantitative fautive de la perméabilité dans le reste du parenchyme.

Cas P27 : hypoperfusion présente dès J3 ?

Dans le territoire artériel développant l'hypoperfusion la plus significative (ACAL), le K_{trans} était majoré surtout dans ce territoire chez ce patient. Comparativement au côté controlatéral, la captation tissulaire de glucose (K₁), le métabolisme glucidique relatif (rCMR_{Glu}), et la perfusion (RBF) y sont également majorés. Cependant, le débit sanguin régional dans les deux artères cérébrales antérieures est plus bas en DSC-IRM (RBF), comparative-

ment aux territoires moyennes et postérieures (Figure III.43) ainsi qu'en ASL (Figure IV.10), mais sans allongement significative du Tmax en RAPID.

L'élévation régionale de K1 et de Ktrans malgré une perfusion relativement plus basse ne peut être due qu'à une perméabilité augmentée. Cette zone développera secondairement une hypoperfusion marquée.

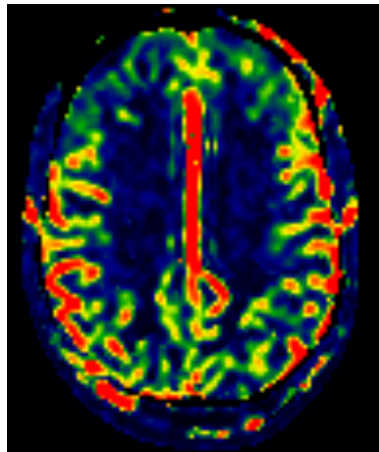


FIGURE IV.10 – P27 ASL
Hypoperfusion dans les 2 ACA, prédominante à droite

Cas P12

L'élévation de Ktrans était également plus marquée dans les territoires développant secondairement une hypoperfusion. Ce patient a les médianes de CMRGlu les plus élevées (cf figure III.18, principalement dans les territoires postérieurs.

IV. B.10 Tableau récapitulatif de Ktrans

Situation	Influence et apport de Ktrans
Anesthésie générale	A approfondir (groupes non comparables)
Localisation de l'anévrisme	Absence d'influence dans son territoire
DVE	Absence d'influence directe sur son trajet, ni dans les médianes
Clippage chirurgicale	Elève Ktrans ? (à confirmer)
EBI étendue	Ktrans abaissé dans le territoire ischémié, mais influence sur le reste du parenchyme à explorer.
HIP volumineux	Ktrans très bas globalement Valeur quantitative possiblement fausse
Hypoperfusion concomitante	A approfondir
Perfusion normale ou élevée	Absence d'influence
Hypométabolisme	A approfondir
Hypermétabolisme	Influence sur Ktrans à approfondir. Mais son association à une élévation du Ktrans semble majorer le risque d'hypoperfusion secondaire
Gravité dans l'évolution	Ktrans augmenté au départ

FIGURE IV.11 – Synthèse de nos observations sur les facteurs pouvant influencer ou pas Ktrans, et de ses apports potentiels

IV. B.11 Limites et apports de K1

Comparaison des paramètres perfusionnels : RBF-DSC et CBF-TEP (K1)

Dans la section III. H, nous évoquons le fait que la distribution par territoire vasculaire des RBF en DSC-IRM et du CBF (K1) en TEP concordent dans environ la moitié des cas. Il semble que cette distribution concorde plus fréquemment dans le groupe "non-grave", et qu'elle est fréquemment discordante dans le groupe "grave". Cela est illustré dans les scatterplots ci-dessous, comparant les médianes de RBF et de K1 par territoires vasculaires (Figures IV.12 et IV.13).

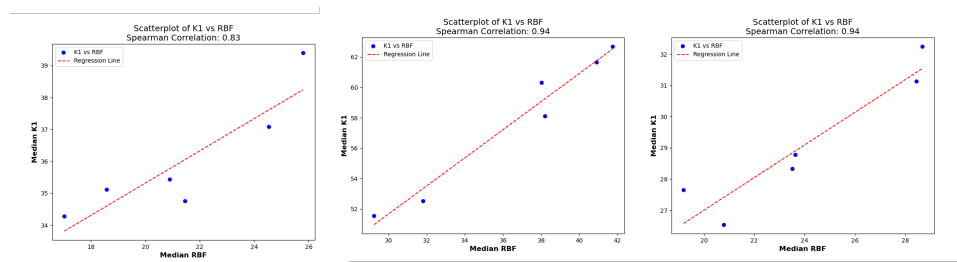


FIGURE IV.12 – Scatterplot comparant les médianes de RBF et de K1 du groupe "non-grave". De gauche à droite, les patients P01, P10 et P25.

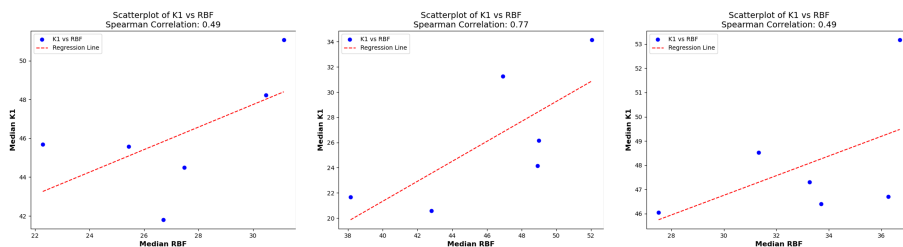


FIGURE IV.13 – Scatterplot comparant les médianes de RBF et de K1 du groupe "graves". De gauche à droite, les patients P06, P15 et P27.

Les données présentées dans cette étude ne sont issues que des patients ayant une DCE-IRM de qualité et n'ayant pas d'artefacts de susceptibilité

majeurs en DSC-IRM. En incluant l'analyse des données des patients avec DSC-IRM de qualité (indépendamment de la DCE-IRM), semble confirmer cette hypothèse. Les premières observations s'intéressant aux territoires anatomiques (Atlas AAL3), confirment cette tendance, à savoir que RBF et K1 concordent chez les patients "non-grave", et sont discordant chez les patients "grave".

Comparaison des box-plots : distribution vasculaire de K1 (CBF)

Ci-dessous seront présentés plusieurs box-plots, en séparant les patients du groupe "non-grave" (Figure IV.14 du groupe "grave" (Figure IV.15). K1 ici est représenté par le terme CBF.

Comme discuté dans la sous-section précédente, on observe que la distribution par territoire vasculaire des médianes de K1 (CBF) suit celle de RBF, chez les "patients non-graves", et est constamment la même, à savoir $ACA < MCA < PCA$.

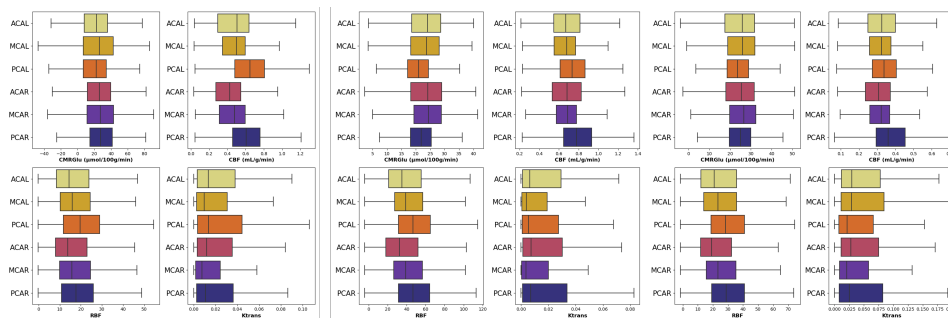


FIGURE IV.14 – Box plots de patients "non graves"

De gauche à droite, les patients P07, P10 et P25. Les distributions des médianes de K1 suivent les médianes de RBF ($ACA < MCA < PCA$).

Chez les "patients graves", les distributions des médianes et des 3e quartiles de K1 et de Ktrans suivent la même distribution par territoire vasculaire (généralement $MCA < ACA < PCA$).

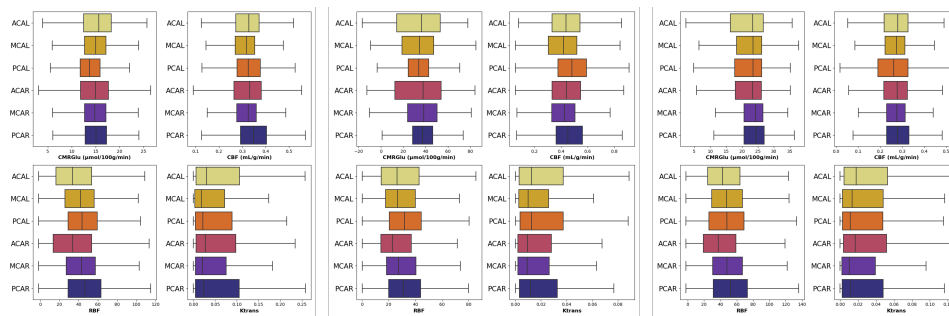


FIGURE IV.15 – Box plots patients graves

De gauche à droite, les patients P04, P06 et P15. Les distributions des médianes et Q3 de K1 suivent celles de Ktrans.

Des patients ne suivent pas cette tendance, mais cela est explicable et nous permet de passer en revue les différentes relations possibles qui existent entre les paramètres, et leurs corrélats cliniques. Commençons par les patients non catégorisés graves (Figure IV.16).

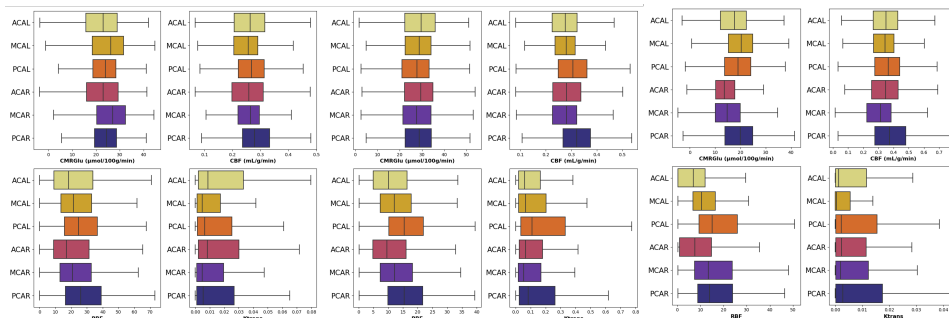


FIGURE IV.16 – Box plots de patients non graves hors tendance

De gauche à droite, les patients P01, P05 et P11.

Pour P01, les médianes de K1 (CBF) en ACA sont plus élevées, due à une perméabilité plus élevée dans ce territoire (médianes et Q3 de Ktrans en ACA inhabituellement supérieures à celles en PCA). La corrélation entre CBF (K1) et Ktrans y est modérément positive ($r = 0,34$) pour les valeurs de CBF $> 0,3$ (ou K1 $> 0,054$).

Concernant P05, sa gravité ne peut être classée, le patient n'ayant pas eu

de scanner de perfusion. On observe que K1 est inhabituellement plus bas en MCAR, et que le Ktrans y est également plus bas. Cela s'explique par la présence d'un EBI important dans ce territoire, y faisant diminuer Ktrans et K1 (sous-section III. I.3). L'évolution de P26 a été marquée par un événement indésirable grave, ne permettant pas sa catégorisation.

Le cas P11 est longuement discuté dans la sous-section IV. B.9. En résumé, il est porteur d'un volumineux hématome hémisphérique droit, donc le RBF en DSC n'y est pas interprétable. On y suspecte une hypoperfusion et un hypométabolisme. La valeur quantitative du Ktrans n'est peut-être pas interprétable non plus dans cette situation.

Maintenant concernant les patients graves qui présentent des exceptions à la tendance (Médianes et Q3 de K1 (CBF) ne suivant pas strictement celles de Ktrans) [Figure IV.17).

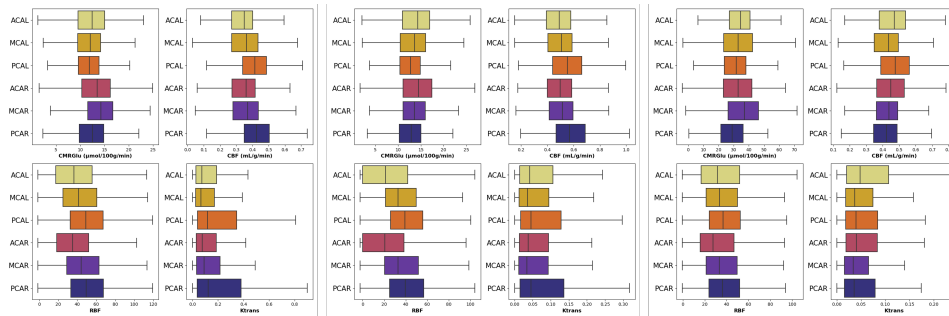


FIGURE IV.17 – Box plots de patients "graves" hors tendance

De gauche à droite, les patients P09, P15 et P27.

Concernant P15, l'hypoperfusion (RBF) marquée des territoires ACAs est corrélée à une plus forte diminution du CBF (K1) que du Ktrans, comme expliqué dans la sous-section IV. B.7.

Pour P09, le cas est présenté dans la sous-section III. I.4. A droite, la distribution de K1 suit celle de RBF mais aussi celle de Ktrans (ACAR < MCAR < PCAR), expliquée par une élévation de la perméabilité en MCAR épargnant

le territoire ACAR (Figure III.51). MCAR va développer une hypoperfusion secondaire, contrairement à ACAR (figure III.50). Au niveau ACAL, la perméabilité n'est pas suffisamment élevée (Ktrans ACAL et ACAR très proches) pour induire une élévation de K1.

Le cas P27 sera détaillé dans le paragraphe suivant. .

Ces différents éléments nous font émettre les hypothèses que :

- Chez les patients "non-graves", la perfusion est largement supérieure à la perméabilité, et donc la distribution de K1 suit celle du RBF.
- Chez les patients "graves", la perméabilité est très élevée par rapport à la perfusion, et donc la distribution de K1 suit celle de Ktrans.

Le cas P27 (Figure IV.18) illustre les intrications possibles entre nos paramètres et leurs corrélats cliniques. Ce cas est présenté dans les sous-sections III. I.4 et IV. B.9. Il s'agit probablement du patient le plus "grave" de notre population, comme montré dans la figure III.3, qui était le plus à risque de développer une ischémie cérébrale retardée.

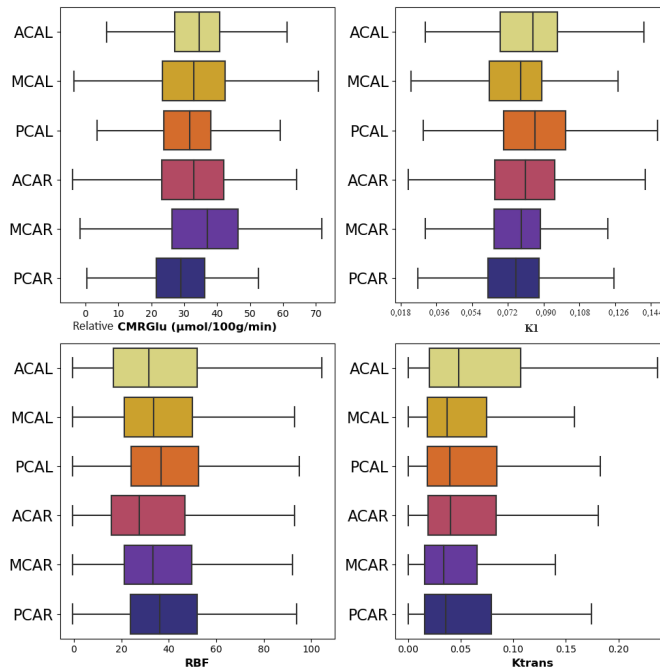


FIGURE IV.18 – Box-plots de P27

Chez ce patient :

- la concordance entre RBF et CBF (K1) y est très faible comme observé sur les boxplots et son scatterplot (Figure IV.13),
- les distributions des médianes et Q3 de K1 et de celles de Ktrans ne se suivent pas de manière stricte ; ils sont élevés dans les territoires ACAL, PCAL et ACAR, et anormalement bas en PCAR,
- en ACAL, l'élévation de Ktrans est très marquée, mais n'y est pas si élevée pour K1 (CBF) ; cela peut s'expliquer par une perfusion plus basse dans les territoires antérieurs (cf RBF dans boxplot et ASL figure IV.10) ; en effet, il existe une corrélation plus importante entre K1 et RBF, qu'entre Ktrans et RBF (cf sous-section IV. B.7),
- on constate également un rCMRGlu franchement plus bas en PCAR, ce qui argumenterait une possible corrélation entre CMRGlu et Ktrans dans certains cas, peut-être dans les situations de K1 bas ; cela est à approfondir,
- enfin, l'association d'une élévation des paramètres Ktrans, K1 et rCMRGlu (Figure III.45) dans un territoire semble être prédictive d'une hypoperfusion secondaire.

IV. C Discussion physiopathologique

IV. C.1 Rapports de K_{trans} avec les autres paramètres

Tout d'abord, dans notre population, K_{trans} est généralement indépendant de la perfusion, mais cette observation reste à confirmer dans une situation d'hypoperfusion avérée. Théoriquement, si la perfusion est trop basse, K_{trans} est sous-estimé.

Une élévation concomitante de K_{trans} et K_1 se produit uniquement lorsque la BHE est suffisamment altérée, pour que le complexe de Gadolinium puisse traverser les parois capillaires. Une élévation isolée de K_1 sans élévation de K_{trans} peut refléter une perfusion accrue (ou un métabolisme accru), sans forcément signifier une altération de la perméabilité.

Il est pour l'instant trop tôt pour conclure quant à la relation entre K_{trans} et le métabolisme (CMR_{Glu}). D'un point de vue théorique, l'hypométabolisme régional se produit en cas d'infarctus ou d'ischémie dépassée. Dans cette situation, la perfusion capillaire est probablement nulle ou diminuée, donnant une valeur basse de K_{trans} (par sous-estimation de la réelle perméabilité). Une situation d'hypométabolisme peut être également en rapport avec une dysfonction métabolique cellulaire, et dans ce cas, la perméabilité dépendra de la composante cellulaire en dysfonctionnement, et de son rôle dans la constitution de la BHE.

Une augmentation isolée du métabolisme cérébral, sans substrat pathologique ne devrait pas avoir d'influence sur le K_{trans} . En revanche, une perméabilité élevée de la BHE pourrait engendrer un état hypermétabolique, comme cela sera discuté dans la sous-section IV. C.3.

IV. C.2 Ktrans et EBI

Concernant les lésions ischémiques précoces (EBI) (sous-section (III. I.3)), rappelons que les anomalies de perméabilité et de perfusion observables en phase initiale, évoluent dans le temps (Figures I.2, I.3, I.4). Plus de 3 jours après la survenue de l'HSA, on observe dans l'EBI un hypométabolisme avec une mauvaise captation du glucose (rCMRGlu et K1 bas), et une absence de passage de gadolinium à travers la BHE. La perfusion régionale y est élevée en compensation (RBF-DSC et ASL augmentés, avec rCBV élevé et MTT court), reflétant une perfusion de luxe, mais il est possible que la microcirculation y soit altérée (no-reflow, shunt microvasculaire), et que ni le Gadolinium ni le FDG ne parviennent aux surfaces d'échanges capillaires. L'autre hypothèse serait que la BHE devienne encore plus imperméable dans cette zone, par fibrose par exemple, et que le transporteur GLUT soit défaillant.

L'observation de ces paramètres est réalisée dans l'EBI comparativement au reste du parenchyme sain sur les séquences anatomiques. On pourrait soupçonner que la perméabilité et le métabolisme soient accrues dans les territoires non infarctés, en présence d'un EBI étendu.

IV. C.3 Ktrans et hypoperfusion secondaire

Comme présenté dans les situations d'intérêt P27, P12, P09, le développement d'une hypoperfusion secondaire après le 7ème jour, semble être associé à une élévation de la perméabilité de la BHE (élévations de Ktrans et K1) et d'un métabolisme glucidique régional accru au 3e jour (élévation de la rCMRGlu). Le rôle de l'état perfusionnel au 3ème jour reste à étudier de manière plus approfondie, et nécessite une mesure quantitative précise du débit sanguin cérébral.

Chez les patients "graves", le territoire développant l'hypoperfusion la plus significative semble être celle où la barrière hémato-encéphalique est la plus altérée (Ktrans la plus élevée avec élévation de K1).

En cas de pathologie cérébrale, l'augmentation de la CMRGlu reflèterait principalement une activation microgliale [57] [58] ou astrocytaire [59]. Ces 2 éléments sont essentiels dans le maintien de l'homéostasie cérébrale et de la perméabilité de la BHE. Leur activation jouent un rôle majeur dans la régulation du flux cérébral, les phénomènes de neurotoxicité, et surtout la survenue de neuro-inflammation ([60]). Un état d'hypermétabolisme neuronale et microgliale est également possible, correspondant au phénomène observé dans la CSD (Cortical Spreading Depolarization) décrite dans la sous-section I. A.4, qui à terme est délétère.

Une élévation isolée de la perméabilité de la BHE, sans engendrer de neuroinflammation majeure, ni microthromboses, ni CSD, ni autres effets délétères de son altération serait possible. Cela expliquerait l'absence d'hypoperfusion secondaire malgré des ktrans élevés chez certains patients. Et *a contrario*, une hypoperfusion secondaire n'impliquerait pas constamment une altération de la BHE pré-existante.

Enfin, concernant le moment de la réalisation de l'imagerie, il est à noter qu'il existe parfois un décalage d'une journée entre patients, voir plus en cas de difficultés techniques ou organisationnelles. De plus, on peut soupçonner que le pic de perméabilité et son évolution diffèrent dans le temps chez nos patients.

IV. C.4 L'intérêt de la combinaison des examens

Tout d'abord, dans les quelques cas où des corrélations peuvent exister entre les différents paramètres, l'intensité de la corrélation (représentée par le coefficient r du test de Spearman) est au mieux modérée ($r < 0,5$). Nous avons donc l'avantage d'avoir à disposition des indicateurs souvent indépendants, ayant des significations physiopathologiques et cliniques variées.

L'utilisation isolée du K_{trans} est parfois mise en défaut. L'intérêt du corrélogramme entre les médianes de K_{trans} et médianes de CMR_{Glu} (Figure III.17) sera peut-être de distinguer ceux qui sont le plus à risques de développer une hypoperfusion (perméabilité accrue de la BHE, mesurée par K_{trans} , et inflammation intense avec hypermétabolisme, reflété par K_1), des patients les moins à risques (BHE intacte et absence d'inflammation), et de trancher pour les situations intermédiaires (BHE moyennement altérée mais sans inflammation induite, ou hyperactivité cérébrale isolée avec BHE intacte, sans substrat pathologique).

IV. D Perspectives et conclusion

Cette étude, bien que préliminaire, nous permet tout d'abord de mieux comprendre le comportement du paramètre K_{trans} . Elle confirme que lorsque la perfusion est normale, K_{trans} est indépendant de la perfusion, et ne reflète alors que la perméabilité. L'anévrisme rompu ne majore pas le K_{trans} dans son territoire. La sonde de dérivation ventriculaire externe ne majore pas K_{trans} sur son trajet. Comme un seul patient a bénéficié d'un clipping chirurgical, l'impact de ce traitement sur K_{trans} reste à déterminer. 3 jours après la survenue d'un EBI étendu, K_{trans} est plus bas dans le territoire de l'EBI comparativement au reste du parenchyme sain (mais l'impact de l'EBI sur K_{trans} dans le reste du parenchyme sain est à explorer). Si un volumineux hématome est présent, K_{trans} est relativement plus élevé dans l'hématome, mais très bas dans le reste du parenchyme, et sa valeur quantitative n'est peut-être pas correcte dans cette situation. Les patients nécessitant une anesthésie générale étant plus graves, l'influence directe de l'AG chez nos patients ne peut pour l'instant pas être confirmée. Enfin, les patients ayant des K_{trans} élevés semblent avoir plus de risques d'avoir une évolution défavorable, à risque d'ICR.

Par ailleurs, grâce à la réalisation concomitante d'IRM-DCE, IRM-DSC et TEP-FDG, nous avons conclu que d'une part le FDG n'est pas un bon traceur pour l'estimation du CBF en TEP dans les HSA. Une analyse plus précise de la perfusion cérébrale, notamment par ASL, va prochainement être réalisée. D'autre part, le paramètre K_{trans} étant moins dépendant de la perfusion, il reflète mieux la perméabilité comparativement à K_1 . L'optimisation en cours du modèle cinétique en TEP fournira des valeurs quantitatives de CMR_{Glu} et des paramètres K_1 à K_4 . Cela nous permettra d'approfondir les rapports entre K_{trans} et le métabolisme cérébral.

Finalemment, une tendance semble se dégager pour prédire la survenue d'une hypoperfusion secondaire : une association d'élévation des paramètres K_{trans} et CMR_{Glu} . Si cette hypothèse se confirmait, cela permettrait tout d'abord de dépister précocement les malades les plus à risque de développer une ICR, et d'agir en conséquence. Ensuite, elle viendrait appuyer la poursuite de certaines recherches thérapeutiques, ciblant la BHE et notamment les cellules endothéliales, microgliales et astrocytaires.

Bibliographie

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. World-wide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies : a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009 Apr ;8(4) :355-69. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209700250>.
- [2] Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, De Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region : a meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2009 Jul ;8(7) :635-42. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209701267>.
- [3] Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. PREDICTORS OF GLOBAL COGNITIVE IMPAIRMENT 1 YEAR AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Neurosurgery*. 2009 Dec ;65(6) :1043-51. Available from : <https://journals.lww.com/00006123-200912000-00013>.
- [4] Chalard K, Szabo V, Pavillard F, Djanikian F, Dargazanli C, Molinari N, et al. Long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage requiring mechanical ventilation. *PLoS ONE*. 2021 Mar ;16(3) :e0247942. Available from : <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0247942>.
- [5] Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J,

- Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6) :1711-37. Available from : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0b013e3182587839>.
- [6] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of Subarachnoid Hemorrhage Research : from Delayed Vasospasm to Early Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2011 Feb;43(1) :27-40. Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s12035-010-8155-z>.
- [7] Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, Dietmann A, Antunes AP, Sohm F, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care*. 2015 Dec;19(1) :75. Available from : <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0809-9>.
- [8] Vergouwen MDI, Vermeulen M, Van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdeveld EF, Muizelaar JP, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies : Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*. 2010 Oct;41(10) :2391-5. Available from : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.589275>.
- [9] de Rooij NK, Rinkel GJE, Dankbaar JW, Frijns CJM. Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage : a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013 Jan;44(1) :43-54.
- [10] Platz J, Güresir E, Wagner M, Seifert V, Konczalla J. Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma. *JNS*. 2017 Feb;126(2) :504-10. Avail-

lable from : <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/126/2/article-p504.xml>.

- [11] Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009 Jul;51(12) :813-9. Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s00234-009-0575-y>.
- [12] Dorhout Mees S, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Van Den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007 Jul. Available from : <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000277.pub3>.
- [13] Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage : British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989 Mar ;298(6674) :636-42. Available from : <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.298.6674.636>.
- [14] Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage : looking beyond vasospasm. *British Journal of Anaesthesia*. 2012 Sep;109(3) :315-29. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217320962>.
- [15] Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke*. 2012 Jun ;43(6) :1463-9. Available from : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.648980>.

- [16] Zwienerberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al. Effect of Prophylactic Transluminal Balloon Angioplasty on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients With Fisher Grade III Subarachnoid Hemorrhage : Results of a Phase II Multicenter, Randomized, Clinical Trial. *Stroke*. 2008 Jun ;39(6) :1759-65. Available from : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.107.502666>.
- [17] Calviere L, Nasr N, Arnaud C, Czosnyka M, Viguier A, Tissot B, et al. Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Using Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebral Autoregulation Assessment. *Neurocrit Care*. 2015 Oct ;23(2) :253-8. Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s12028-015-0125-x>.
- [18] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier : From Physiology to Disease and Back. *Physiological Reviews*. 2019 Jan ;99(1) :21-78. Available from : <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00050.2017>.
- [19] Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia :. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2016 Jun ;33(3) :174-82. Available from : <http://journals.lww.com/00004691-201606000-00002>.
- [20] Kikkawa Y, Kameda K, Hirano M, Sasaki T, Hirano K. Impaired Feedback Regulation of the Receptor Activity and the Myofilament Ca²⁺ Sensitivity Contributes to Increased Vascular Reactiveness after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Sep ;30(9) :1637-50. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2010.35>.
- [21] Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al. Spreading Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid

- Hemorrhage. In : Zuccarello M, Clark JF, Pyne-Geithman G, Andaluz N, Hartings JA, Adeoye OM, editors. Cerebral Vasospasm : Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. vol. 115. Vienna : Springer Vienna ; 2013. p. 125-9. Series Title : Acta Neurochirurgica Supplement. Available from : https://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1192-5_26.
- [22] Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage : Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Dec ;19(12) :50. Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s11883-017-0690-x>.
- [23] Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, Fujiwara S, Zuccarello M. Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 1985 Sep ;63(3) :433-40. Available from : <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/63/3/article-p433.xml>.
- [24] Keep RF, Andjelkovic AV, Xiang J, Stamatovic SM, Antonetti DA, Hua Y, et al. Brain endothelial cell junctions after cerebral hemorrhage : Changes, mechanisms and therapeutic targets. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Aug ;38(8) :1255-75. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X18774666>.
- [25] Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May ;113(10) :1447-55. Available from : <http://www.jci.org/articles/view/21227>.
- [26] Peeyush Kumar T, McBride DW, Dash PK, Matsumura K, Rubi A, Blackburn SL. Endothelial Cell Dysfunction and Injury in Subarachnoid

- Hemorrhage. *Mol Neurobiol.* 2019 Mar ;56(3) :1992-2006. Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s12035-018-1213-7>.
- [27] Winkler MKL, Chassidim Y, Lublinsky S, Revankar GS, Major S, Kang E, et al. Impaired neurovascular coupling to ictal epileptic activity and spreading depolarization in a patient with subarachnoid hemorrhage : Possible link to blood-brain barrier dysfunction. *Epilepsia.* 2012 Nov ;53(s6) :22-30. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2012.03699.x>.
- [28] Deng J, Wang Y. Quantitative magnetic resonance imaging biomarkers in oncological clinical trials : Current techniques and standardization challenges. *Chronic Diseases and Translational Medicine.* 2017 Mar ;3(1) :8-20. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.cdtm.2017.02.002>.
- [29] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer : Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Sep ;10(3) :223-32. Available from : [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(199909\)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S).
- [30] Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI : CLASSIC MODELS FOR DCE-MRI. *NMR Biomed.* 2013 Aug ;26(8) :1004-27. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.2940>.
- [31] Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1997 Jan ;7(1) :91-101. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.1880070113>.
- [32] Yan Y, Sun X, Shen B. Contrast agents in dynamic contrast-enhanced

- magnetic resonance imaging. *Oncotarget*. 2017 Jun;8(26) :43491-505. Available from : <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16482>.
- [33] Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991 Feb;17(2) :357-67. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910170208>.
- [34] Heye AK, Culling RD, Valdés Hernández MDC, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood–brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage : Clinical*. 2014;6 :262-74. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158214001387>.
- [35] Miller JH. Pediatric Brain MR Perfusion Imaging. *Journal of Radiology Nursing*. 2017;36(1) :31-7. *Pediatric Imaging and Interventions*. Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1546084317300019>.
- [36] Heiss WD, Pawlik G, Herholz K, Wagner R, Göldner H, Wienhard K. Regional Kinetic Constants and Cerebral Metabolic Rate for Glucose in Normal Human Volunteers Determined by Dynamic Positron Emission Tomography of [¹⁸ F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984 Jun;4(2) :212-23. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.1984.30>.
- [37] Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Rosiers MHD, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. THE [¹⁴ C]DEOXYGLUCOSE METHOD FOR THE MEASUREMENT OF LOCAL CEREBRAL GLUCOSE UTILIZATION : THEORY, PROCEDURE, AND NORMAL VALUES IN THE CONSCIOUS AND ANESTHETIZED ALBINO RAT. *J Neurochem*.

- 1977 May;28(5) :897-916. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x>.
- [38] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : Validation of method. *Ann Neurol.* 1979 Nov;6(5) :371-88. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410060502>.
- [39] Reivich M, Alavi A, Wolf A, Fowler J, Russell J, Arnett C, et al. Glucose Metabolic Rate Kinetic Model Parameter Determination in Humans : The Lumped Constants and Rate Constants for [¹⁸ F]Fluorodeoxyglucose and [¹¹ C]Deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985 Jun;5(2) :179-92. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.1985.24>.
- [40] Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983 Mar;3(1) :1-7. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.1983.1>.
- [41] Patlak CS, Blasberg RG. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985 Dec;5(4) :584-90. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.1985.87>.
- [42] Ben Bouallègue F, Vauchot F, Mariano-Goulart D. Comparative assessment of linear least-squares, nonlinear least-squares, and Patlak graphical method for regional and local quantitative tracer kinetic modeling in cerebral dynamic 18F-FDG PET. *Medical Physics.* 2019;46(3) :1260-71. Available from : <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.13366>.

- [43] Evans A. A double integral form of the three-compartmental, four-rate-constant model for faster generation of parameter maps. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987;7(suppl 1) :S453.
- [44] Dagan Feng, Dine Ho, Kewei Chen, Liang-Chih Wu, Jiun-Kuen Wang, Ren-Shyan Liu, et al. An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using positron emission tomography dynamic data. *IEEE Trans Med Imaging.* 1995 Dec ;14(4) :697-710. Available from : <http://ieeexplore.ieee.org/document/476111/>.
- [45] Amoo M, Henry J, Pender N, Brennan P, Campbell M, Javadpour M. Blood-brain barrier permeability imaging as a predictor for delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. A narrative review. *Acta Neurochir.* 2021 May ;163(5) :1457-67. Available from : <https://link.springer.com/10.1007/s00701-020-04670-6>.
- [46] Russin JJ, Montagne A, D'Amore F, He S, Shiroishi MS, Rennert RC, et al. Permeability imaging as a predictor of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Jun ;38(6) :973-9. Available from : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X18768670>.
- [47] Liu CF, Hsu J, Xu X, Kim G, Sheppard SM, Meier EL, et al. Digital 3D Brain MRI Arterial Territories Atlas. *Sci Data.* 2023 Feb ;10(1) :74. Available from : <https://www.nature.com/articles/s41597-022-01923-0>.
- [48] Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage.* 2020 Feb ;206 :116189. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811919307803>.
- [49] Barnes SR, Ng TSC, Montagne A, Law M, Zlokovic BV, Jacobs RE.

Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low K_{trans} blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced MRI : Optimal Parameters for Accurate Low Permeability DCE-MRI Estimation. *Magn Reson Med.* 2016 May ;75(5) :1967-77. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25793>.

- [50] Heye AK, Thrippleton MJ, Armitage PA, Valdés Hernández MDC, Makin SD, Glatz A, et al. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability. *NeuroImage.* 2016 Jan ;125 :446-55. Available from : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811915009192>.
- [51] Larsson HBW, Hansen AE, Berg HK, Rostrup E, Haraldseth O. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Apr ;27(4) :754-62. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.21328>.
- [52] Sourbron S, Ingrisch M, Siefert A, Reiser M, Herrmann K. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2009 ;62(1) :205-17. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.22005>.
- [53] Ha IH, Lim C, Kim Y, Moon Y, Han SH, Moon WJ. Regional Differences in Blood-Brain Barrier Permeability in Cognitively Normal Elderly Subjects : A Dynamic Contrast-Enhanced MRI-Based Study. *Korean J Radiol.* 2021 ;22(7) :1152. Available from : <https://kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2020.0816>.
- [54] Atuegwu NC, Li X, Arlinghaus LR, Abramson RG, Williams JM, Cha-

kravarthi AB, et al. Longitudinal, intermodality registration of quantitative breast PET and MRI data acquired before and during neoadjuvant chemotherapy : Preliminary results : Registration for serial PET-MRI data in breast cancer. *Med Phys.* 2014 Apr;41(5) :052302. Available from : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4870966>.

- [55] Diez AIG, Fuster D, Morata L, Torres F, Garcia R, Poggio D, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI with 18F-FDG PET/CT to differentiate osteomyelitis from Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetic foot. *European Journal of Radiology.* 2020 Nov;132. Publisher : Elsevier. Available from : [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(20\)30488-5/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30488-5/fulltext).
- [56] Skeoch S, Cristinacce PLH, Williams H, Pemberton P, Xu D, Sun J, et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis : evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep.* 2017 Apr;7 :827. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429790/>.
- [57] Xiang X, Wind K, Wiedemann T, Blume T, Shi Y, Briel N, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. *Sci Transl Med.* 2021 Oct;13(615) :eabe5640. Available from : <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abe5640>.
- [58] Xiang X, Tahirovic S, Ziegler S, Haass C, Brendel M. Response to Comment on “Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases”. *Sci Transl Med.* 2022 Aug;14(659) :eabn5104. Available from : <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abn5104>.

- [59] Zimmer ER, Pascoal TA, Rosa-Neto P, Nordberg A, Pellerin L. Comment on “Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases”. *Sci Transl Med.* 2022 Aug;14(659) :eabm8302. Available from : <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abm8302>.
- [60] Patabendige A, Singh A, Jenkins S, Sen J, Chen R. Astrocyte Activation in Neurovascular Damage and Repair Following Ischaemic Stroke. *IJMS.* 2021 Apr ;22(8) :4280. Available from : <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4280>.

V Annexes

	Qualité DCE-IRM	Qualité TEP
p01	OK	OK
p02		OK
p03		Patlak mauvais
p04	OK	Patlak mauvais
p05	OK	Patlak mauvais
p06	OK	OK
p07	OK	Patlak mauvais
p08		
p09	OK	Patlak mauvais
p10	OK	OK
p11	OK	OK
p12	OK	OK
p13		
p14	OK	
p15	OK	OK
p16	OK	
p17		OK
p18		Patlak mauvais
p19		OK
p20		Patlak mauvais
p21	OK	Patlak mauvais
p22		OK
p23		Patlak mauvais
p24	OK	Patlak mauvais
p25	OK	Patlak mauvais
p26	OK	Patlak mauvais
p27	OK	Patlak mauvais
p28	OK	

FIGURE V.1 – Données analysées selon les qualités : En IRM, les cases vides représentent les DCE-IRM écartés de l'analyse, en cas de mauvaise AIF ou d'artefact. En TEP, les cases vides représentent les patients pour lesquels les images ne sont pas disponibles ou alors l'injection a été réalisée dans le bras. Patlak mauvais = méthode graphique non applicable en raison d'une décroissance précoce de la TAC corticale. Les patients 22 et 23 n'ont pas bénéficiés de séquence DSC-IRM.

STUDY PROTOCOL

Prediction and unraveling of delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage using early dynamic ^{18}F -FDG PET/CT assessment of cerebral glucose uptake (PREDISP): protocol for an interventional clinical pilot study

Kevin Chalard^{1,2*^}, Vivien Szabo^{1,2^}, Océane Garnier¹, Pierre-Henri Lefèvre³, Nicolas Molinari⁴, Julie Perroy², Yan Chastagnier², Nicolas Menjot de Champfleur³, Vincent Costalat³, Faycal Ben-Bouallegue^{5†}, Denis Mariano-Goulart⁵ and Pierre-Francois Perrigault¹

Abstract

Introduction: Delayed cerebral ischemia is a dramatic and yet poorly understood complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. To these days, most effort has focused on macrovasospasm, a phenomenon occurring together with secondary neurological deterioration. However, emerging evidence from animal models and physiological clinical studies point towards an underestimated but fundamental role for early microvascular defects in the pathogenesis of delayed ischemia.

Hypothesis: We suspect that early brain injuries inflicted to microvascular components lead to long-lasting microcirculatory defects and eventually to delayed cerebral ischemia. We suppose that macrovasospasm acts as a secondary element further hindering microperfusion in precociously affected areas.

Method: We propose a monocentric, prospective, interventional pilot trial for assessing early microvascular alterations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using dynamic ^{18}F -FDG PET/CT. Subjects with high risk for delayed ischemia will be included. The primary endpoint will be the measure of early changes in cerebral glucose uptake reflecting microperfusion, suspected to be correlated with delayed cerebral ischemia.

Discussion: This pilot study represents a central piece of an important translational research project, aiming at identifying risk factors and deciphering the pathophysiology of delayed cerebral ischemia. The clinical component, including this work, will be accompanied by basic research in animal models in order to cover the complete spectrum of pathological manifestations, from fundamental molecular and cellular events to human disease. *Trial registration: ClinicalTrials.gov. NCT04356599*

Keywords: subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral ischemia; dynamic positron emission tomography; cerebral microcirculation; translational research

*Correspondence:

k-chalard@chu-montpellier.fr

¹Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR C), Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France

Full list of author information is available at the end of the article

[†]Deceased author Contributed equally to this work

Introduction

With a rate of 25-35% of death or poor functional outcome, aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a significant cause of morbidity and mortality [1-3]. Both early and delayed cerebral infarction contribute to long-term outcome [4] but nowadays, thanks to major improvements in the clinical management of acute events, delayed cerebral ischemia (DCI) remains the single most challenging complication in those patients who survive the aneurysm rupture.

DCI occurs unpredictably in 30% of SAH patients 5 to 21 days after the initial hemorrhage. This clinical syndrome of focal neurological and/or cognitive deficits, often appears concomitantly with cerebral vasospasm [5]. The visible narrowing of cerebral blood vessels was therefore widely considered as the primary mechanism underlying delayed neurological deterioration and leading to cerebral infarction. However, the recent failure of the drug clazosentan to improve functional outcomes despite reducing vasoconstriction [3] has led to look beyond cerebral arterial macrovasospasm towards a more multifactorial etiology.

The pathological mechanisms underlying DCI are still unclear [6]. Nevertheless, it has been suggested that early damages to the brain occurring in the first 72 hours after SAH could contribute to DCI. Indeed, the sudden blood extravasation at the time of aneurysm rupture is associated with a rapid increase in intracranial pressure (ICP) and an abrupt reduction in cerebral blood flow (CBF) [7, 8]. These initial pathological changes combined with the potential adverse impact of extravasated blood products on the brain may directly influence the retarded ischemic phenomena.

Among all cell types affected by early brain injuries, capillary pericytes represent a striking candidate for SAH pathogenesis. These are isolated contractile cells enwrapping capillaries, thought to regulate cerebral blood flow in addition to maintaining the blood-brain barrier (BBB). After transient ischemic conditions, pericytes die in rigor and may irreversibly constrict capillaries and damage the BBB [9]. This mechanism would explain the early and long-lasting impairment in microcirculation demonstrated in murine models of SAH [10, 11], the persistent and ICP-independent lowering of CBF [8], the alterations of BBB permeability [12] and others misunderstood mechanisms like microthrombi formation after SAH [13]. Although remarkably appealing, this hypothesis has received little to no attention, and most research still focuses on macrovascular targets.

Hypothesis

We hypothesize that an early irreversible microvascular deterioration following initial bleeding could contribute to DCI occurrence. More precisely, we suspect that DCI areas are somehow overlaps of regions in which microperfusion is precociously altered, shortening circulatory reserves, and territories of secondarily spasmed arteries further lowering blood flow, resulting in ischemia. We aim to explore the potential microvasculature alteration through cerebral glucose perfusion and metabolism assessment using early dynamic ^{18}F -fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography (dynamic ^{18}F -FDG PET/CT). If our hypothesis turned out to be valid, we would at the same time be able to determine risk factors for this unpredictable complication and gain remarkable insight into DCI pathophysiology. Thus, the purpose of this trial is to demonstrate, in patients affected by SAH, the correlation between early cerebral glucose uptake defects in ^{18}F -FDG PET/CT and delayed cerebral infarction in magnetic resonance imaging (MRI).

Methods

We propose an interventional monocentric pilot study with blinded endpoint assessment conducted in the 16-bed neurointensive care unit and the 16-bed intermediate care unit of Gui de Chauliac Montpellier University Hospital in France.

Inclusion criteria

Patients who fulfill all of the following criteria will be eligible for study enrollment:

- written informed consent to participate in the study must be obtained from the subject or proxy/legal representative prior to enrollment.
- males and females aged 18 years and older.
- SAH proven by computed tomography (CT) and that has occurred within the last 72 hours.
- ruptured saccular aneurysm angiographically confirmed by digital subtraction angiogram or CT angiogram, which has been successfully secured by surgical clipping or endovascular coiling.
- high-risk subjects for DCI: "thick clot" on the hospital admission CT (grade 3 or grade 4 on the modified Fisher Scale).
- a woman of childbearing potential is eligible only if the serum pregnancy test performed during the screening period is negative.

Exclusion criteria

Patients who fulfill any of the following criteria at time of enrollment will be excluded:

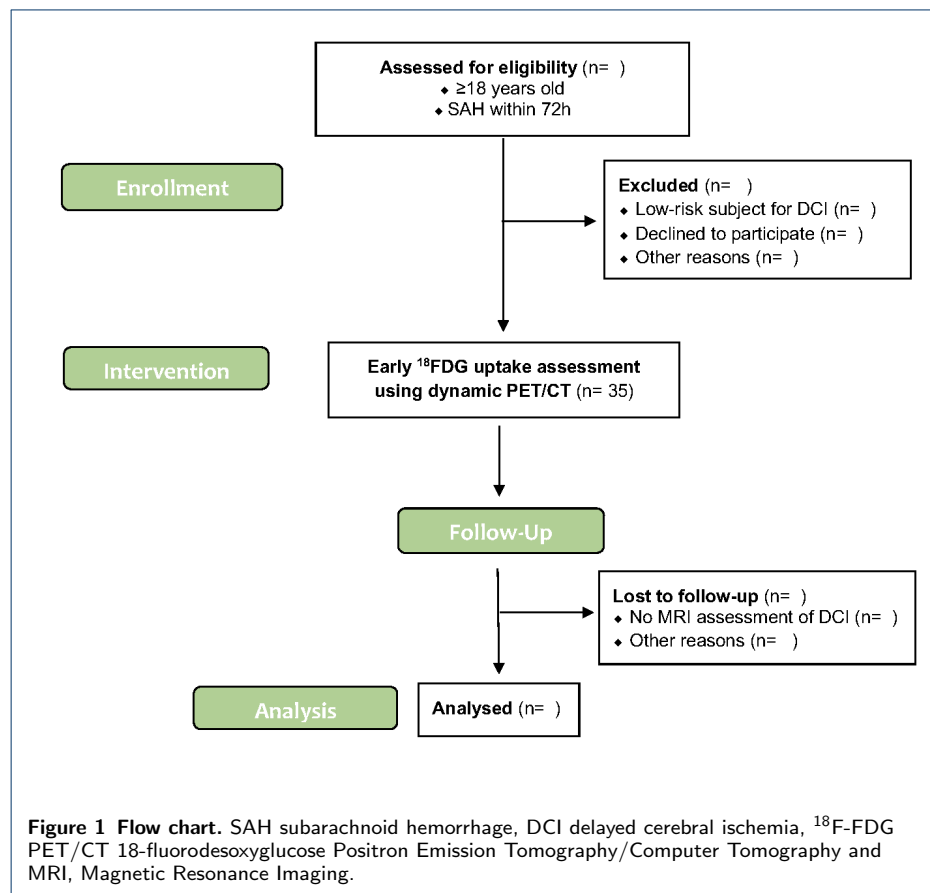
- SAH due to other causes than ruptured saccular aneurysm.
- post-cardiac arrest.
- ^{18}F -FDG PET/CT or MRI contraindication
- gadolinium or meglumine hypersensitivity
- Glomerular filtration rate $\leq 30\text{mL}/\text{min}$
- high sustained ICP ($\geq 20\text{mmHg}$ lasting $\geq 20\text{min}$) despite optimal treatment.
- significant and concomitant organ failure amongst the following: hypotension with systolic blood pressure 90mmHg refractory to treatment; unresolved pulmonary edema or pneumonia with severe hypoxia defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$; severe cardiac failure requiring inotropic support.
- patients with "do-not-resuscitate" orders, withdrawal of care situation, dying patient.
- vulnerable patient populations (minor, legal vulnerability, prisoner) .
- pregnant and nursing mothers.

Study design

The planned Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow diagram is presented in Figure 1. The protocol is reported according the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT, Figure 2 and Additional file 1)

All patients will be treated according to the usual standard of care for SAH management in the site. Nimodipine (oral or i.v.) may be administered for its usual duration. All usual and rescue therapies for DCI will be allowed (including i.v. and intra-arterial milrinone and nimodipine).

The intervention will consist in a dynamic cerebral ^{18}F -FDG PET study performed at $\text{D}2 \pm 1$ [14]. The examinations will be carried out using a time-of-flight Siemens Biograph mCT Flow scanner following IV injection of $2.5\text{ MBq}/\text{Kg}$ of ^{18}F -FDG. Acquisitions will be performed in list-mode for a total duration of 40 minutes.



Dynamic 3D images will be reconstructed from list-mode data using an appropriate temporal sampling, then spatially normalized to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) space using SPM12 (Wellcome Trust Centre, London, UK). Kinetic modeling will finally be performed using in-house software at the global, regional, and voxel level, in order to provide global, regional, and local estimates of the micro-parameters of the kinetic model: K1 reflecting cerebral blood flow, and Ki describing the cerebral metabolic rate of glucose.

Cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability and ischemic lesions will be ascertained by MRI scans. A first exam will be performed at D4±1 and will comprise diffusion-weighted, 3D-FLAIR, Dynamic Susceptibility Contrast (DSC-MRI), Arterial-Spin-Labeling (ASL-MRI) and Dynamic Contrast Enhanced (DCE-MRI) sequences. A second MRI performed at D21±3, will comprise diffusion-weighted and 3D-FLAIR sequences.

Ischemic lesions will be differentiated between early and delayed infarction. Double determination of voxels corresponding to DCI will be performed by two separated trained neuroradiologists blinded from each other and from dynamic ¹⁸F-FDG PET/CT assessment. FIJI image analysis software will be used to yield a 3D map of ischemic lesions. Arteries territories will be determined using 3D registration on brain atlas. Occurrence of macrovasospasm will be determined by a trained neuro-radiologist on routine angiograms.

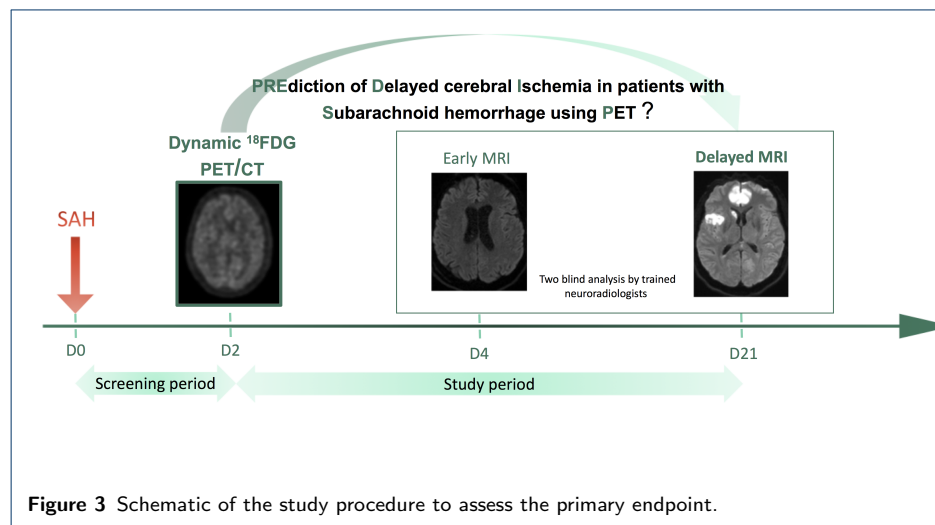
	Enrolment		Post-enrolment		Close-out
TIME POINT	- t_1	t_1	t_2	t_x	
ENROLMENT:					
Eligibility screen	X				
Subject informed consent	X				
Proxy informed consent and delayed subject informed consent	X				X
INTERVENTION:					
¹⁸ F-DG PET/CT		X			
Perfusion MRI			X		
Permeability MRI			X		
ASSESSMENTS:					
Demographic (age, gender, body mass index)	X				
Pregnancy test (if applicable)	X				
Comorbid conditions	X				
SAH characteristics	X				
Standard vital signs		X	X		
Intracranial pressure (if available)		X	X		
Cardiac output (TTE)		X	X		
Medium cerebral arteries flow velocities (TCD)		X	X		
Name/dosages of sedatives agents		X	X		
Biology (ABG, hematocrit, glucose)		X	X*		
Occurrence of vasospasm using usual CTA		X ←			→ X
Occurrence of DCI using usual MRI			X ←		→ X

Figure 2 Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) diagram. t_1 : study start (PET/CT assessment), t_2 : beginning of the period at risk of DCI, t_x : end of the period at risk for DCI, definitive MRI assessment of all delayed infarctions.¹⁸F-FDG PET/CT 18-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography, MRI Magnetic Resonance Imaging, SAH subarachnoid hemorrhage, TTE Transthoracic Echocardiography, TCD Transcranial Doppler, ABG arterial blood gas, CTA Computer Tomography Angiogram and DCI delayed cerebral ischemia. (*ABG if arterial-line already in place)

During the screening period that begins after SAH diagnosis and ends with patient enrollment (no later than H72), the subject will be evaluated for suitability based on the inclusion and exclusion criteria. The study period will start with PET/CT assessment at D2 and will cover the period of time in which the subject may present DCI (D4±1 to D21±3). The end of the study for each subject will be defined as the last visit performed as part of the study, i.e. at D21±3 or at the date of premature discontinuation. The duration of participation to the study for every subject is expected to be approximately 3 weeks. The expected reasons for premature discontinuation from the study are the following: patient’s death or premature discharge from the hospital before D21 and premature withdrawal from participation to the study.

Study endpoints

The primary endpoint is the kinetic parameters assessment. We suspect that altered K1 will be associated statistically with DCI. Figure 3 illustrates the study procedure in this regard.



The secondary endpoints are the overlap of 1) regions with altered K_1 or K_i , spasmed arteries territories, and regions presenting DCI, 2) regions showing blood-brain-barrier dysfunction or altered perfusion and those presenting DCI.

Other data to be collected include the baseline demographic and disease characteristics, clinical data at dynamic ^{18}F -FDG PET/CT and at perfusion MRI assessment times (Table 1). These data will be documented by a trained research assistant on electronic case report forms (Ennov Clinical Suite, easy-to-use and secure software).

Given the fact that this interventional study presents minimal risks and constraints, we do not plan to implement specific safety endpoints.

Recruitment and feasibility

Both units involved in the proposed study accommodate all patients suffering from acute aneurysmal SAH in the formerly called "Languedoc-Roussillon" region. Therefore, Gui de Chauliac Montpellier University Hospital receives about 120 patients with aneurysmal SAH per year (for 2.700.000 inhabitants in the affected area). Based on our statistics, high risk for DCI population represents 80% of our hospital recruitment. Considering inclusion criteria, refusal, death and other exclusion motives, 35 patients will be enrolled in one year.

A research assistant will screen and enroll patients during office hours. Outside office hours and during weekends, physicians will fulfill this task. Prior to study start, all clinicians will be informed and trained on the study protocol and on data collection.

The PET/CT scanner is located in the nuclear medicine department, a floor above the ICU, and on the same floor as the intermediate care unit. The MRI scanner is located in the neuroradiology department, on the ground floor of the building. Patients transportation to the neuroradiology department for routine CT and MRI are performed daily by nurse anesthetist. Once patients are prepared for transfer, transportation time is less than 10 minutes. We therefore predict a similar transportation time and no further complication for transfer to the PET/CT scanner.

Table 1 Summary of collected data.

(a) Initial SAH characteristics	Glasgow outcome scale WFNS grade Presence of intraparenchymal hemorrhage Presence of intraventricular hemorrhage Modified Fisher score Need of external ventricular drain Type of aneurysm exclusion (coiling/clipping)
(b) Immediately before PET/CT	Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, SpO ₂ , temperature) Cardiac output Intracranial pressure and medium cerebral arteries flow velocities in transcranial Doppler Vasopressor use and dosage (if applicable) Sedation/Analgesia use and dosage (if applicable) Ventilatory parameters (if applicable) Hematocrit Arterial blood gas Glucose
(c) Immediately before Perfusion MRI	Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, SpO ₂ , temperature) Cardiac output Intracranial pressure and medium cerebral arteries flow velocities in transcranial Doppler Vasopressor use and dosage (if applicable) Sedation/Analgesia use and dosage (if applicable) Ventilatory parameters (if applicable) Arterial blood gas, (if arterial-line already in place)
(d) SAH Outcome	Vasospasm occurrence and description Delayed cerebral ischemia occurrence and description
(e) Others	Demographics Comorbid conditions Simplified Acute Physiologic Score II Any adverse events occurring after informed consent form signature

Ethics and consent

Ethical committee approval was obtained according to the French law [15] and the trial is registered on ClinicalTrials. The informed and written consent from every study participant will be obtained before enrollment. For patients in critical situations unable to give consent to participate (e.g. impaired consciousness), consent will be obtained from a relative or a legal representative.

Data analysis and statistics

Since the proposed study is exploratory, detailed and definitive analysis methods are yet to be developed. Below is described the general approach.

Data will be analyzed using JAVA, MATLAB, and C programming languages. Distribution of kinetic parameters will be presented for whole-brains, brain areas defined with SPM software, spasmed and not-spasmed arteries territories and DCI voxels as defined in the study design section. Mixed models taking into account spatial correlation and using the patient as the random factor will be used to analyze the secondary endpoints. Demographic quantitative data will be presented as medians and 25th-75th percentiles.

If there were premature discontinuation from the study as described above, the last MRI performed before discontinuation might be used for analysis.

Data handling

Three-dimensional maps of kinetic parameters, arterial territories, and ischemic lesions will be anonymized and stored separately in password-protected files. Only authorized personnel will gain access to the database. Electronic case report forms for other data collection will contain only trial numbers and no patient identifiers to

maintain confidentiality. Electronic data will be then recorded and systematically checked by build-in edit checks. The final study database will be available to all study investigators immediately after the database is locked. Aggregated trial results will be made available to the public by publication in a peer-reviewed journal.

Quality assurance and monitoring

The project will be monitored by a data monitoring committee delegated by the University Hospital of Montpellier. Monitoring will be performed by regular remote inspections and will conduct to written reports in order to verify the protocol adherence, to record efficacy endpoints or notify every potential side events related to the intervention.

Discussion

DCI is probably a multifactorial but certainly the most formidable complication of SAH. We suppose that it originates at least partly from early brain injury resulting in capillary defects. Early microperfusion alterations tend to be supported by evidences collected from animal models [10, 11] and few reports from patients also point in this direction [12, 16]. Our approach provides a singular systematic assessment of early microvasculature condition in patients. It relies on dynamic ^{18}F -FDG PET/CT, a method beyond compare to estimate brain perfusion and metabolism.

The main limitation of this pilot trial may lay in the relatively small number of included subjects, possibly resulting in low statistical power. However, the significant above-mentioned microperfusion modifications reported in the literature strongly suggest that they could nonetheless be detected in the conditions of this study, so that this latter would help identify risk factors and pathophysiological mechanisms of DCI.

The determination of factors predictive of DCI would have immediate implications regarding patient management, justifying intensive monitoring and proactive therapeutics. It would also permit identifying a subcategory of patients with a specific pathological evolution in future clinical trials, especially when testing therapeutic strategies.

Regarding the pathophysiology of DCI, a correlation between early microperfusion alteration and delayed ischemia would identify the microvasculature as a fundamental and yet underestimated agent in the mechanisms yielding this considerable and unpredictable complication. Moreover, detailed topographic description of secondary lesions in relation to arterial and arteriolar territories would help comprehend the interweaving of macro and microvascular components of DCI. Any finding in this respect would call for further explorations in humans, for example using superresolution echography [17] or optical microscopy to get longitudinal real time access to the meso and microscopic scales of the cerebral circulation.

Paralleling this trial, animal studies will allow to dive into detailed descriptions of DCI mechanisms. As a whole, a translational approach would provide insights into a large range of pathophysiological signatures of DCI, from molecular and cellular mechanisms to whole brain macro and microvascular changes, in animals and patients. Using clinical imaging tools to ensure that the cellular and molecular phenomena described in mice are accompanied by events occurring in human disease

would guarantee their relevance. The animal model could then be used to test new therapeutic targets, evaluated with a wide range of investigation methods, such as microCT scans, small animal MRIs, in vivo microscopy and histology. We expect this to be of particular interest in both the medical and scientific communities, and anticipate results of remarkable significance that should provide elements for transforming our understanding of the most dreadful complication of SAH, giving a glimpse of hope for future improvement in patients outcome.

Trial status

PREDISP study is active and ready for recruiting (first enrollment anticipated on July 6th, 2020 - study completion anticipated on August 2021)

Additional Files

Additional file 1 — SPIRIT Check-list

Additional file 2 — Informed consent forms (patient version 2.0)

Acknowledgements

The authors would like to thank all the involved departments from the Montpellier University Hospital and from the French National Center for Scientific Research (CNRS), for their assistance, their friendliness and their support in this clinical trial.

Funding

This study is sponsored by the University Hospital of Montpellier (191 av. du Doyen Giraud. 34295 Montpellier. France)

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Primary ethics approval and trial registration

Ethics approval from Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer 1 (CPP SOOM 1, Toulouse, France) with the registration number RECHMPL19-0408 (Protocol version 3.0 of April 29th, 2020). ClinicalTrials.gov NCT04356599. Any protocol modification will need ethics committee approval.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval for informed and written consent to participate prior to enrollment in the study (direct patient consent or obtained from a relative or a legal representative in case of disability)

Author's contributions

VS and KC designed the project. VS, OG, FBB, and KC designed the study protocol. All authors will be involved in data management. VS, PHL, YC, DMG and KC will perform data analysis. VS and KC wrote this manuscript.

Author details

¹Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR C), Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ²IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France, Montpellier, France.

³Department of Neuroradiology, Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ⁴IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ⁵Nuclear Medicine Department, Montpellier University Hospital and PhyMedExp, INSERM - CNRS, Montpellier University, Montpellier, France.

References

1. Connolly, E.S., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., Hoh, B.L., Kirkness, C.J., Naidech, A.M., Ogilvy, C.S., Patel, A.B., Thompson, B.G., Vespa, P., on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (6), 1711–1737. doi:[10.1161/STR.0b013e3182587839](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839)
2. Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., Rischmiller, J., collaborators, I., et al. doi:[10.1016/S1474-4422\(09\)70080-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70080-8)
3. Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., Nowbakht, P., Roux, S., Kassell, N.: Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke* (6), 1463–1469. doi:[10.1161/STROKEAHA.111.648980](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.648980)
4. Ayling, O.G., Ibrahim, G.M., Alotaibi, N.M., Gooderham, P.A., Macdonald, R.L.: Dissociation of Early and Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* (12), 2945–2951. doi:[10.1161/STROKEAHA.116.014794](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014794)

5. Vergouwen, M.D.I., Vermeulen, M., Gijn, J.v., Rinkel, G.J.E., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., Mendelow, A.D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K.G., Macdonald, R.L., Diringer, M.N., Broderick, J.P., Dreier, J.P., Roos, Y.B.W.E.M.: Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke* (10), 2391–2395. doi:[10.1161/STROKEAHA.110.589275](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275)
6. Rowland, M.J., Hadjipavlou, G., Kelly, M., Westbrook, J., Pattinson, K.T.S.: Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British Journal of Anaesthesia* (3), 315–329. doi:[10.1093/bja/aes264](https://doi.org/10.1093/bja/aes264)
7. D'Abbondanza, J.A., Ai, J., Lass, E., Wan, H., Brathwaite, S., Tso, M.K., Lee, C., Marsden, P.A., Macdonald, R.L.: Robust effects of genetic background on responses to subarachnoid hemorrhage in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (11), 1942–1954. doi:[10.1177/0271678X15612489](https://doi.org/10.1177/0271678X15612489)
8. Kamp, M.A., Dibué, M., Sommer, C., Steiger, H.-J., Schneider, T., Hänggi, D.: Evaluation of a Murine Single-Blood-Injection SAH Model. *PLoS ONE* (12), 114946. doi:[10.1371/journal.pone.0114946](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114946)
9. Hall, C.N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N.B., Mishra, A., Sutherland, B.A., O'Farrell, F.M., Buchan, A.M., Lauritzen, M., Attwell, D.: Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* (7494), 55–60. doi:[10.1038/nature13165](https://doi.org/10.1038/nature13165)
10. Friedrich, B., Müller, F., Feiler, S., Schöller, K., Plesnila, N.: Experimental Subarachnoid Hemorrhage Causes Early and Long-Lasting Microarterial Constriction and Microthrombosis: An *in-vivo* Microscopy Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (3), 447–455. doi:[10.1038/jcbfm.2011.154](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.154)
11. El Amki, M., Dubois, M., Lefevre-Scelles, A., Magne, N., Roussel, M., Clavier, T., Guichet, P.-O., Gérardin, E., Compère, V., Castel, H.: Long-Lasting Cerebral Vasospasm, Microthrombosis, Apoptosis and Paravascular Alterations Associated with Neurological Deficits in a Mouse Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Molecular Neurobiology* (4), 2763–2779. doi:[10.1007/s12035-017-0514-6](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0514-6)
12. Russin, J.J., Montagne, A., D'Amore, F., He, S., Shiroishi, M.S., Rennert, R.C., Depetris, J., Zlokovic, B.V., Mack, W.J.: Permeability imaging as a predictor of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (6), 973–979. doi:[10.1177/0271678X18768670](https://doi.org/10.1177/0271678X18768670)
13. Sabri, M., Ai, J., Lakovic, K., D'abbonanza, J., Ildigwe, D., Macdonald, R.L.: Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 26–37. doi:[10.1016/j.neuroscience.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.002)
14. Ben Bouallegue, F., Vauchot, F., Mariano-Goulart, D.: Comparative assessment of linear least-squares, nonlinear least-squares, and Patlak graphical method for regional and local quantitative tracer kinetic modeling in cerebral dynamic ¹⁸F-FDG PET. *Medical Physics* (3), 1260–1271. doi:[10.1002/mp.13366](https://doi.org/10.1002/mp.13366)
15. Toulouse, E., Masseguin, C., Lafont, B., McGurk, G., Harbann, A., A Roberts, J., Granier, S., Dupeyron, A., Bazin, J.E.: French legal approach to clinical research. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* (6), 607–614. doi:[10.1016/j.accpm.2018.10.013](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.013)
16. Shimoda, M., Hoshikawa, K., Shiramizu, H., Oda, S., Yoshiyama, M., Osada, T., Matsumae, M.: Early infarction detected by diffusion-weighted imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* (7), 1197–1205. doi:[10.1007/s00701-010-0640-7](https://doi.org/10.1007/s00701-010-0640-7)
17. Couture, O., Hingot, V., Heiles, B., Muleki-Seya, P., Tanter, M.: Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 65(8), 1304–1320 (2018). doi:[10.1109/TUFFC.2018.2850811](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2850811)

	WFNS	IRM Sous AG	Localisation anévrisme	DVE	ACAL	ACAR	MCAL	MCAR	PCAL	PCAR
P01	1		MCAR	oui	5	5	3	3	5	4
P04	5	Oui	PcomR	oui	14	15	11	13	16	16
P05	1		CIR		34	42	40	40	75	59
P06	1		MCAL		8	6	8	6	11	10
P07	1		Acom	oui	9	7	7	5	10	7
P09	4	Oui	ICL		47	54	44	65	92	97
P10	2		ACAL		3	4	3	3	5	5
P11	3		MCAR		1	1	0	1	1	2
P12	2		PcomR	oui	12	12	12	12	17	20
P14	1		MCAL	oui	2	2	2	2	4	2
P15	5	Oui	VBL	oui	11	11	8	6	10	9
P16	5	Oui	VB	oui	11	12	6	6	11	13
P21	2	Oui	VBL	oui	24	23	24	23	36	36
P24	2		MCAL		7	11	7	6	9	6
P25	2		MCAL	oui	21	21	19	15	18	19
P26	1		Acom		18	17	16	20	26	30
P27	1		PcomL		32	30	30	26	34	31
P28	2	Oui	PcomL	oui	8	8	6	6	8	8

FIGURE V.2 – Médianes des Ktrans par patient, par territoire vasculaire, dans la GM et WM, avec l'état initial du patient : Ktrans exprimé en $10^{-3}min^{-1}$. Ce tableau est la version simplifiée de la Figure IV.2

	Tmax ACAL	Tmax ACAR	Tmax MCAL	Tmax MCAR	Tmax PCAL	Tmax PCAR
P01						
P04				4	4	6
P05						
P06	8	4	4	4	6	4
P07				4	4	
P09	4			4	4	4
P10	4	4				
P11		4		8	4	4
P12	4	4		6	4	4
P14	4	4	4	4	4	4
P15					8	6
P16					4	4
P21	8	8	6	4	6	8
P24			4	4		
P25					4	4
P26			4	4	4	4
P27	10	8	8	6	8	6
P28	6	6	4	4	4	4

FIGURE V.3 – Incidence de développement d'hypoperfusion secondaire : Les chiffres représentent la durée d'allongement du Tmax ($> 4,6$ ou 8s). En gris, données non concluantes en raison d'artefacts, et patient n'ayant pas eu de scanner de perfusion durant son séjour. On constate une plus grande incidence d'hypoperfusion dans les régions PCA.

P05 EBI	K1 (10 ⁻³)	<u>CMRGlu</u>	<u>Ktrans (10⁻³)</u>	RBF
Q1	47,17	21,37	15,54	13,01
Médiane	55,36	26,50	30,28	18,08
Q3	61,04	33,18	76,79	24,82

P05 GM + WM sains	K1 (10 ⁻³)	<u>CMRGlu</u>	<u>Ktrans (10⁻³)</u>	RBF
Q1	42,494	20,93	23,12	6,36
Médiane	52,097	27,48	70,82	11,91
Q3	60,241	33,51	199,83	17,94

FIGURE V.4 – Statistiques dans EBI P05
: Précision pour K1 qui visuellement semble bas dans la zone d'EBI, mais non confirmées par les statistiques : Les variations de K1 sont variables dans le territoire concerné, et les EBI semblent être d'âges différents sur les séquences de diffusions, alors qu'ils ont été regroupés dans le même masque lors de la segmentation.

	Age	Sexe	imagerie Sous AG	Fisher	WFNS	DVE	Lésions précoces	Patient classé grave
P01	51	F		3	1	oui	Plusieurs petits spots d'EBI en territoires jonctionnels	
P04	62	F	Oui	4	5	oui	Petite EBI thalamique droit	Oui
P05	65	F		3	1		Plage d'EBI étendue corticale, temporo-pariétal droite	X
P06	50	M		3	1			Oui
P07	54	M		3	1	oui		
P09	62	M	Oui	3	4			Oui
P10	48	F		3	2			
P11	63	F		3	3		Gros hématoxe pariétal droit	
P12	50	M		3	2	oui		Oui
P14	61	F		3	1	oui	EBI minuscule	
P15	71	F	Oui	4	5	oui	Plage d'EBI étendue cérébelleuse gauche	Oui
P16	51	F	Oui	4	5	oui		
P21	49	M	Oui	4	2	oui	EBI moyennement étendue cérébelleuse gauche	Oui
P24	55	F		4	2			
P25	51	F		4	2	oui	Petit hématoxe frontal gauche	
P26	58	F		3	1		Petite EBI frontal gauche	X
P27	31	F		4	1		Petit hématoxe hippocampique G	Oui
P28	49	F	Oui	4	2	oui	EBI corps calleux et pariétal gauche	Oui

FIGURE V.5 – Caractéristiques initiales des patients, et la gravité de leur évolution

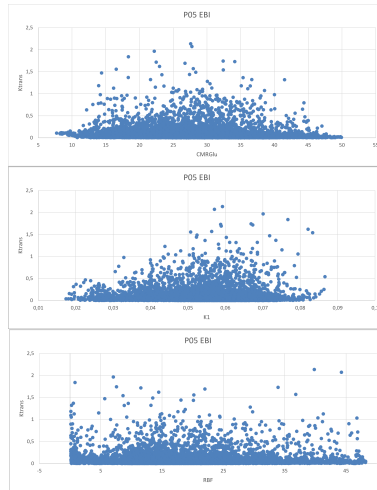


FIGURE V.6 – Corrélation des paramètres dans l’EBI P05
 : : idem que dans le reste du GM

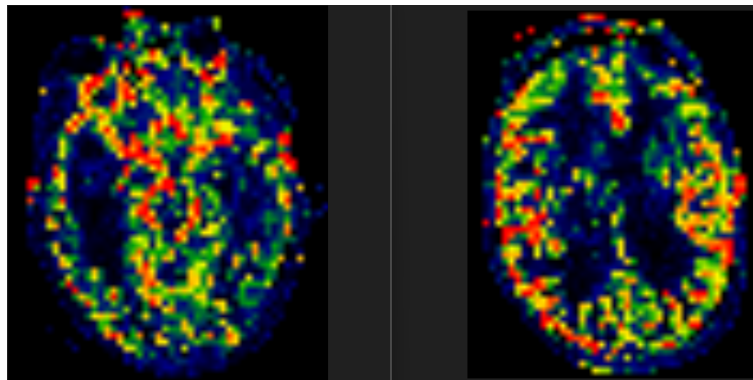


FIGURE V.7 – Perfusion en ASL : Perfusion basse au pourtour de l’anévrisme, semble plus élevée en remontant dans l’hématome.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Résumé

Contexte

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est une maladie avec une incidence élevée de morbi-mortalité. A partir du 3ème jour, l'ischémie cérébrale retardée (ICR) devient l'enjeu principal de la prise en charge. L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) semble jouer une place centrale dans sa survenue, en tant que cause ou conséquence. L'objectif de cette étude est d'analyser la perméabilité de la BHE par le paramètre Ktrans, de ses rapports avec la perfusion et le métabolisme cérébral, ainsi que de ses corrélats cliniques.

Méthodes

Les sujets sont des patients présentant une HSA Fisher 3 ou 4. Les imageries sont réalisées entre les 3èmes et 5èmes jours après l'admission du patient. Ktrans est obtenu par DCE-IRM. Les paramètres de perfusion et de métabolisme cérébral (CMRGlucose) sont obtenus par DSC-IRM et TEP dynamique au 18F-FDG.

Résultats

Ktrans étant régulièrement indépendant de la perfusion dans notre population, il semble être un paramètre fiable pour estimer la perméabilité de la BHE chez nos patients. Son rapport avec la CMRGlucose et l'anesthésie générale reste à préciser. Ktrans est abaissé dans les zones de lésion précoce et son analyse en cas de volumineux hématome intraparenchymateux est complexe. Les estimations de la perfusion par DSC-IRM et par TEP présentent toutes les 2 des limites. Ktrans est plus fiable que K1 pour évaluer la perméabilité de la BHE. Une tendance se dégage pour prédire la survenue d'hypoperfusion secondaire : l'élévation concomitante de Ktrans et de la CMRGlucose.

Conclusion

Cette étude nous permet de mieux comprendre les comportements des paramètres Ktrans, K1, RBF, CMRGlucose, ainsi que leurs apports potentiels pour la compréhension des phénomènes physiopathologiques et cliniques en cas d'HSA, notamment sur la survenue d'ICR.

Mots-clés :

Hémorragie sous-arachnoïdienne ; ischémie cérébrale retardée ; barrière hémato-encéphalique ; Ktrans ; DCE-IRM ; tomographie dynamique par émission de positons.