



HAL
open science

Couplage de la spectroscopie en proche infrarouge et de la stimulation par hypercapnie dans le cadre de l'évaluation diagnostique de l'AVC ischémique

Victor Vagné

► **To cite this version:**

Victor Vagné. Couplage de la spectroscopie en proche infrarouge et de la stimulation par hypercapnie dans le cadre de l'évaluation diagnostique de l'AVC ischémique. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2020. Français. NNT : 2020MONT118 . tel-04190131

HAL Id: tel-04190131

<https://theses.hal.science/tel-04190131>

Submitted on 29 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Systèmes Automatiques et Microélectronique (SyAM)

École doctorale Information Structures Systèmes (I2S)

Unité de recherche LIRMM UMR5506

Couplage de la spectroscopie en proche infrarouge et de la stimulation par hypercapnie dans le cadre de l'évaluation diagnostique de l'AVC ischémique

Présentée par Victor VAGNÉ

Le 21 Décembre 2020

Sous la direction de
David GUIRAUD et Vincent COSTALAT

Devant le jury composé de

Frédéric CLARENÇON, PU-PH, APHP
Benjamin GORY, PU-PH, CHRU de Nancy
Emmanuelle LE BARS, IR, I2FH
Stéphane PERREY, PR, EuroMov

Rapporteur
Rapporteur
Invitée
Invité



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Table des matières

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
REMERCIEMENTS	7
RESUME / ABSTRACT.....	8
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE 1 : L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRALE ET SA PRISE EN CHARGE.....	13
1. EPIDEMIOLOGIE.....	13
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AVC	15
2.1. <i>La circulation sanguine.....</i>	<i>15</i>
2.2. <i>Le transport du dioxygène.....</i>	<i>17</i>
2.3. <i>Anatomie vasculaire cérébral.....</i>	<i>22</i>
2.4. <i>Les paramètres de la perfusion cérébrale</i>	<i>29</i>
2.5. <i>Les modifications fonctionnelles de la perfusion cérébrale</i>	<i>32</i>
3. LA PRISE EN CHARGE DE L'AVC	35
3.1. <i>Le modèle de prise en charge clinique actuel.....</i>	<i>35</i>
3.2. <i>Les limitations du modèle de prise en charge actuel.....</i>	<i>46</i>
3.3. <i>La recherche d'optimisation de la prise en charge pré-hospitalière.....</i>	<i>47</i>
4. OBJECTIF DE LA THESE : UN SYSTEME « ENREGISTREMENT-STIMULATION ».....	53
CHAPITRE 2 : SYSTEMES CONJOINT D'ENREGISTREMENT ET DE STIMULATION PORTATIF	55
1. SYSTEME D'ENREGISTREMENT : LA SPECTROSCOPIE EN PROCHE INFRAROUGE (NIRS).....	55
1.1. <i>Rappel sur le rayonnement électromagnétique</i>	<i>55</i>
1.2. <i>Définition générale de la spectroscopie</i>	<i>57</i>
1.3. <i>Les différents systèmes NIRS</i>	<i>59</i>
1.4. <i>Principe de fonctionnement de la CW-NIRS.....</i>	<i>61</i>
1.5. <i>Les principaux paramètres de la CW-NIRS</i>	<i>63</i>
1.6. <i>Avantages et limitations de la NIRS</i>	<i>67</i>
2. SYSTEME DE STIMULATION : LA VASOREACTIVITE CEREBRALE (CVR)	69
2.1. <i>Définition générale de la vasoréactivité cérébrale</i>	<i>69</i>
2.2. <i>Les mécanismes physiologiques de l'hypercapnie.....</i>	<i>70</i>
2.3. <i>Les paramètres de l'hypercapnie.....</i>	<i>71</i>
2.4. <i>Avantages et limitations de l'hypercapnie par l'inhalation d'une concentration fixée en CO₂</i>	<i>72</i>
CHAPITRE 3 : PROTOCOLE NIRS-HYPERCAPNIQUE	73
1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	74
1.1. <i>Population</i>	<i>74</i>
1.2. <i>Matériel.....</i>	<i>74</i>
1.3. <i>Extraction des données</i>	<i>76</i>
2. ANALYSE UNIVARIEE DES MODELES HRF ET TFEST	77
2.1. <i>Description des modèles.....</i>	<i>77</i>
2.2. <i>Prétraitement des données</i>	<i>79</i>
2.3. <i>Analyse des données</i>	<i>79</i>
2.4. <i>Résultats.....</i>	<i>81</i>
2.5. <i>Discussion</i>	<i>85</i>

3.	ANALYSE UNIVARIEE DE L'IDENTIFICATION PARAMETRIQUE	88
3.1.	<i>Méthode</i>	88
3.2.	<i>Résultats</i>	91
3.3.	<i>Discussion</i>	93
	CHAPITRE 4 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	96
	BIBLIOGRAPHIE	97

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la respiration cellulaire	16
Figure 2 : Schéma de la circulation générale chez l'Homme	17
Figure 3 : Diagramme illustrant l'importance de la distance de diffusion capillaire-cellule et de la PaO ₂ dans la détermination du débit de diffusion de l'oxygène	18
Figure 4 : Les facteurs influençant la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.	20
Figure 5 : Sources artérielles de l'encéphale	22
Figure 6 : Illustration de l'anatomie vasculaire cérébrale.....	23
Figure 7 : Cercle de Willis et ses branches	24
Figure 8 : L'unité neurovasculaire	25
Figure 9 : Réseau artériel superficiel.....	27
Figure 10 : Réseau artériel profond observée en coupe médiale.....	28
Figure 11 : Courbe temps-concentration à l'échelle du tissu exploré.....	30
Figure 12 : Courbe théorique de l'autorégulation cérébrale en relation avec la pression de perfusion cérébrale et le diamètre microvasculaire.....	33
Figure 13 : L'évolution temporelle de l'ischémie cérébrale.....	41
Figure 14 : L'ambulance du projet STEMO.....	47
Figure 15 : Le StrokeFinder.....	49
Figure 16 : Le Cerebrotech Visor	50
Figure 17 : Le système Lucid.....	51
Figure 18 : Illustration d'une onde électromagnétique	56
Figure 19 : Les grands domaines du spectre électromagnétique	57
Figure 20 : Les trois types de techniques NIRS	59
Figure 21 : Spectre d'absorption des différents chromophores présents dans le corps humain autour du domaine du proche infrarouge	65
Figure 22 : Mécanismes de dilatation des vaisseaux causés par inhalation de CO ₂	70
Figure 23 : Organigramme de la conception expérimentale	74
Figure 24 : Sujet entièrement connecté aux circuits de respiration et de surveillance	75
Figure 25 : Comparaison de l'ajustement de rStO ₂ entre les signaux expérimentaux et modélisés.....	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison qualitative des lasers et des LED	63
Tableau 2 : Comparaison qualitative des photodétecteurs.....	63
Tableau 3 : Valeurs du PRA en fonction du pourcentage de différences relatives.....	80
Tableau 4 : Évaluation de la qualité du modèle HRF	81
Tableau 5 : Évaluation de la qualité du modèle tfest	82
Tableau 6 : Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres du modèle HRF..	82
Tableau 7 : Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres du modèle tfest.	83
Tableau 8 : Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres HRF	83
Tableau 9 : Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres tfest	84
Tableau 10 : Contraintes appliquées aux paramètres du modèle.	89
Tableau 11 : Erreur absolue moyenne (MAE) pour chaque bloc d'inhalation.....	91
Tableau 12 : Caractéristiques de dispersion et d'asymétrie des paramètres.....	92
Tableau 13 : Analyses statistiques de latéralité et de normalité des paramètres.....	92

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier Mr Benjamin Gory et Mr Frédéric Clarençon pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je tiens également à remercier chaleureusement l'ensemble des membres de l'encadrement ayant contribué à la réalisation de cette thèse multidisciplinaire.

Un grand merci à Mr Vincent Costalat, mon co-directeur de thèse, de m'avoir permis de participer à ce projet audacieux au sein de son service de neuroradiologie interventionnelle. Merci également de m'avoir fait découvrir le monde de l'entrepreneuriat en me faisant participer activement aux différentes demandes de financement du projet. Elles se sont révélées très instructives et m'ont donné envie de travailler au sein d'une entreprise innovante.

Je remercie également très sincèrement Mr David Guiraud, mon co-directeur de thèse, pour la qualité de son encadrement et son accompagnement indéfectible. Sa concision et son optimisme m'auront beaucoup appris, tant d'un point de vue professionnel que personnel.

Je n'oublierai pas de remercier Emmanuelle Le Bars, ma co-encadrante de thèse, pour son aide à la mise en place de protocoles expérimentaux et à l'élaboration de dossiers techniques. Par ailleurs, je lui suis grandement reconnaissant d'avoir veillé au bon déroulement de cette thèse à travers ces conseils avisés.

Merci beaucoup à Stéphane Perrey, mon co-encadrant de thèse, de nous avoir accueilli à de multiples reprises au sein d'EuroMov pour les nombreuses expérimentations et conférences qui m'auront énormément apporté.

Plus généralement, je souhaite remercier l'intégralité des équipes de l'Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine (I2FH), l'équipe CAMIN et l'ensemble du personnel du service de neuroradiologie pour leur accueil.

J'adresse aussi mes remerciements aux différents membres de la salle de recherche que j'ai pu y rencontrer. Mention spéciale à Jérémy et Olivier pour leurs aides précieuses au cours du déroulement de cette thèse. J'ai été ravi de pouvoir travailler à vos côtés. Coté LIRMM, merci à Anthony et Lucie pour tous ces moments passés qui ont rythmé la vie de notre bureau.

Enfin, je dis mille fois merci à mes amis de la S4 et du groupe Soirées pour avoir été présents au long de cet aventure. Je tiens plus particulièrement à remercier du fond du cœur Marion et Noëlie. Sans votre aide, je n'aurai certainement pas pu aller au bout de cette thèse.

Je remercie mon père et mon frère d'être toujours aussi présent à mes côtés. Et je terminerai sur une pensée affectueuse toute particulière pour ma mère au moment de finaliser cette thèse, elle qui fut si heureuse de la voir débiter.

Résumé

Le travail de cette thèse consiste à la mise en place et l'évaluation d'une méthodologie NIRS-hypercapnique dont le but est de parvenir à diagnostiquer l'AVC ischémique à la phase aiguë. Premièrement, un protocole expérimental est défini pour valider cette méthodologie sur sujets sains. Les données issues de ce protocole fixent le degré de détail de la modélisation de ce signal en fonction de sa dynamique générale. Dans l'objectif d'extraire des paramètres quantitatifs caractérisant ce signal, nous y étudions différents modèles d'identification, avec les équations qui les composent et les paramètres qu'ils fournissent. Dans le cadre de la validation de ces méthodes en routine clinique, nous présenterons les résultats de ces différents modèles chez une cohorte de sujets sains. Nous terminerons par les conclusions de notre travail et les perspectives de notre projet à court terme et à long terme.

Mots clés : AVC, diagnostic, NIRS, hypercapnie, analyse du signal

Abstract

The work of this thesis consists in the establishment and evaluation of a NIRS-hypercapnic methodology which goal is to achieve the diagnosis of ischemic stroke in the acute phase. First, an experimental protocol is defined to validate this methodology on healthy subjects. According to the general dynamics, the degree of detail of the signal modeling is fixed by the data extracted from this protocol. With the objective of extracting quantitative parameters characterizing this signal, we are studying different identification models, with the equations that compose them and the parameters they provide. As part of the validation of these methods in clinical routine, we will present the results of these different models in a cohort of healthy subjects. We will end with the conclusions of our work and the perspectives of our project in the short term and in the long term.

Keywords: stroke, diagnosis, NIRS, hypercapnia, signal analysis

Abréviations

- ACA : Artère Cérébrale Antérieure
- ACI : Artère Cérébrale Intérieure
- ACM : Artère Cérébrale Moyenne
- ADC : coefficient de diffusion apparent (*Apparent Diffusion Coefficient*)
- ASL : séquence de perfusion par marquage de spins artériels (*Arterial Spin Labeling*)
- ASPECTS : *Alberta Stroke Program Early Score*
- ARM : Angiographie par Résonance Magnétique
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BHE : Barrière HématoEncéphalique
- BOLD : *Blood Oxygen Level Dependent*
- CBF : flux sanguin cérébral (*Cerebral Blood Flow*)
- CBV : volume sanguin cérébral (*Cerebral Blood Volume*)
- CCC : coefficient de concordance de Lin (*Lin's Concordance Correlation Coefficient*)
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CMRO₂ : consommation cérébrale en dioxygène
- CVR : vasoréactivité cérébrale (*CerebroVascular Reactivity*)
- CW-NIRS : NIRS à intensité continue (*Continuous Wave NIRS*)
- CO₂ : dioxyde de carbone
- CT-scan : tomographie axiale calculée par ordinateur (*Computerized Tomography scanner*)
- DWI : imagerie de diffusion (*Diffusion Weighted Imaging*)
- EPI : *EchoPlanar Imaging*
- FAST : échelle d'évaluation « *Face, Arm, Speech, Time* »
- FD-NIRS : NIRS résolue en fréquence (*frequency domain NIRS*)
- FLAIR : séquence « *FLuid Attenuated Inversion Recovery* »
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HHb : déoxyhémoglobine
- HbO₂ : oxyhémoglobine
- HRF : fonction de réponse hémodynamique (*Hemodynamic Response Function*)
- IC : Intervalle de Confiance
- IR : InfraRouge
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LED : diode électroluminescente (*Light Emitting Diode*)
- MAE : erreur absolue moyenne (*Mean Absolute Error*)
- MAP : pression artérielle moyenne (*Mean Arterial Pressure*)
- MTT : temps de transit moyen (*Mean Transit Time*)
- NIHSS : *National Institute of Health Stroke Score*
- NIRS : spectroscopie en proche infrarouge (*Near InfraRed Spectroscopy*)
- NO : oxide nitrique
- NOS : oxide nitrique synthase

- O₂ : dioxygène
- PaO₂ : Pression artérielle en dioxygène
- PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone
- PetCO₂ : Pression de fin d'expiration en CO₂
- PO₂ : Pression partielle d'oxygène
- PRA : pourcentage d'asymétrie relative (*Percentage of Relative Asymmetry*)
- RSD : écart-type relatif (*Relative Standard Deviation*)
- rStO₂ : Saturation tissulaire régionale en dioxygène
- SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
- SaO₂ : Saturation artérielle en dioxygène
- SD : écart-type (*Standard Deviation*)
- SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
- SpO₂ : Saturation pulsée en dioxygène
- SRS : spectroscopie résolue spatialement (*Spatial-Resolved Spectroscopy*)
- STEMO : *Stroke Emergency Mobile*
- SvO₂ : Saturation veineuse en dioxygène
- tDCS : stimulation transcrânienne à courant continu (*transcranial Direct Current Stimulation*)
- TDM : TomoDensitoMétrie
- TD-NIRS : NIRS résolue temporellement (*Time Domain NIRS*)
- tfest : estimation de la fonction de transfert (*transfer estimation function*)
- Tmax : *Time-to-Maximum*
- TOF : temps de vol (*Time Of Flight*)
- TTP : *Time-To-Peak*
- UNV : Unité NeuroVasculaire

Introduction

Selon la Haute Autorité de Santé¹, l'optimisation de la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (AVC) est un enjeu médical majeur afin de pouvoir prodiguer les meilleurs soins au plus grand nombre possible de patients atteints d'AVC. Contrairement au traitement symptomatique des AVC hémorragiques, les AVC ischémiques sont aujourd'hui accessibles à des thérapeutiques nouvelles par fibrinolyse intraveineuse et désobstruction mécanique. L'efficacité démontrée² de ces techniques est directement corrélée au temps écoulé entre le début des symptômes et l'initiation du traitement. Étant donné que le traitement à adopter dépend de l'étiologie de la pathologie, c'est-à-dire de l'origine ischémique ou hémorragique de l'AVC, l'établissement en urgence d'un diagnostic formel est primordial pour maximiser les chances de récupérations fonctionnelles du patient. Cependant, ce diagnostic n'est réalisable qu'après acheminement du patient vers un centre médical équipé d'appareils d'imageries tel que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux examens sont aujourd'hui les seules modalités en capacité d'évaluer le volume lésionnel et d'appréhender la zone de pénombre ischémique, c'est-à-dire la zone cérébrale pour laquelle la perfusion artérielle est inférieure à 20mL/100g de tissus/min. Dans le cadre des traitements de l'AVC ischémique établis précédemment, si le traitement est un succès, la fonction tissulaire associée à la pénombre ischémique est rétablie. En l'absence de traitement en urgence ou en cas d'issue défavorable de celui-ci, la pénombre évolue alors en nécrose tissulaire. L'évaluation du volume lésionnel et de la pénombre ischémique est donc primordiale pour la prise en charge thérapeutique et l'évaluation pronostique du patient.

Ce modèle actuel de prise en charge présente des limitations importantes : l'IRM et le scanner sont difficilement accessibles en urgence. De plus, de par le coût et l'implantation territoriale des centres référents, le délai d'acheminement du patient entre le lieu de diagnostic jusqu'au plus proche centre médical habilité à effectuer la thrombectomie peut s'avérer important et aggraver l'étendue des lésions. Malgré les succès de cette stratégie, il apparaît donc naturel de vouloir optimiser le système de prise en charge actuel en recherchant de nouvelles méthodes diagnostiques pré-hospitalière pour amener directement le patient de son point de prise en charge vers son lieu de traitement, sans passer par un centre de diagnostic intermédiaire. Nous nous sommes donc proposés de faire l'inventaire des différentes études ayant proposées des solutions dans le but d'établir un diagnostic à distance d'un centre médical pour conforter notre idée que ce type de solution représente le futur de la prise en charge précoce de l'AVC. Sur la base de l'ensemble de ces recherches, nous avons établi les objectifs nécessaires à cette solution pour passer du cadre de la recherche à l'utilisation clinique et parvenir à optimiser le système de prise en charge actuel. Elle se devra d'être transportable par tout SMUR, d'être rapide à installer et à utiliser, tout en étant en capacité de diagnostiquer efficacement et précocement l'ensemble des AVC ischémiques, quelles que soient leurs localisations et leurs étendues. Pour tenter de répondre à l'ensemble de ces besoins, la mise en place et l'évaluation d'une méthodologie diagnostique de l'AVC ischémique ont constitué l'essentiel de ce travail de thèse.

Le contexte de ce travail sera introduit dans la première partie de ce manuscrit. Dans le chapitre 1, nous évoquerons les aspects épidémiologiques et physiopathologique de l'AVC ischémique pour mieux comprendre l'impact de cette pathologie sur les différents mécanismes de la perfusion et de l'oxygénation cérébrale, puis nous détaillerons le système de prise en charge actuel, ses limitations et ses perspectives futures. Nous présenterons ensuite les objectifs de notre travail basé sur les systèmes portatifs combinant l'enregistrement de l'oxygénation cérébrale par spectroscopie en proche infrarouge et la stimulation par challenge hypercapnique. L'état de l'art de cette méthodologie et la description des paradigmes existants, leurs limitations, et leurs applications dans des protocoles de recherche seront détaillés dans le chapitre 2.

La seconde partie du manuscrit présentera les travaux effectués pour aboutir à une preuve de concept du diagnostic de l'AVC ischémique à la phase aigüe à l'aide de cette méthodologie. Nous avons notamment défini un protocole expérimental, dans l'optique de le valider sur sujets sains, qui sera présenté dans le chapitre 3. Les données issues de ce protocole ont permis de fixer le degré de détail de la modélisation du signal d'oxygénation cérébrale en fonction de sa dynamique générale. La stratégie de modélisation la plus adaptée au type de données disponibles a été étudiée dans l'objectif d'extraire des paramètres quantitatifs fiables caractérisant ce signal. Nous étudierons également dans ce chapitre différentes méthodologies d'identification de modèles, avec les équations qui les composent et les paramètres qu'ils fournissent. La comparaison des résultats de ces modèles appliqués aux sujets sains seront aussi présentés dans ce chapitre. Dans le chapitre 4, nous terminerons par les conclusions de notre travail et les perspectives de notre projet à court et à long terme.

Chapitre 1 :

L'accident vasculaire cérébrale et sa prise en charge

Dans ce chapitre, nous allons décrire comment l'AVC est pris en charge par les professionnels de santé. Dans un premier temps, nous ferons une description des différentes étiologies d'accidents vasculaires cérébraux et une revue épidémiologique de cette pathologie. Dans un second temps, nous étudierons la physiopathologie de l'AVC. Nous nous intéresserons ensuite au modèle de prise en charge clinique de l'AVC dans la troisième partie de ce chapitre. En référence à la description physiopathologique complète, l'objectif sera de vous présenter le contexte actuel de la prise en charge des patients en France, de leurs prises en charge initiales jusqu'à leurs thérapeutiques personnalisées, avant de se tourner vers le futur de la prise en charge par une revue de différents projets de recherches. Pour finir, nous évoquerons la solution proposée au cours de cette thèse pour optimiser la prise en charge pré-hospitalière.

1. Épidémiologie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un problème de santé public majeur : cette pathologie neurovasculaire représente la première cause de handicap physique acquis de l'adulte (40% des patients en gardent des séquelles importantes), la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la deuxième cause de mortalité (environ 20% de décès dans l'année suivant l'AVC)². En France, on dénombre plus de 150 000 accidents vasculaires cérébraux par an, soit un toutes les quatre minutes. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)³, ce chiffre s'élève à un toutes les cinq secondes à l'échelle mondiale. L'OMS prévoit une augmentation progressive de l'incidence des AVC dans le monde, passant de 16 millions de cas en 2005 à près de 23 millions en 2030.

Un accident vasculaire cérébral se définit par un trouble de la circulation artérielle du cerveau provoquant des troubles fonctionnels, plus ou moins sévères en fonction de leur localisation et de leur étendu. On distingue deux grands types d'AVC en fonction de leur étiologie : les AVC ischémiques (infarctus cérébraux) et les AVC hémorragiques (hémorragies cérébrales ou méningées). L'incidence de ces AVC est répartie à environ 80% d'infarctus cérébraux, pour environ 15% d'hémorragies cérébrales et 5% d'hémorragies méningées².

Les AVC hémorragiques sont consécutifs à la rupture d'une artère cérébrale à proximité du cortex ou des méninges. Les hémorragies intracérébrales peuvent être la conséquence d'un traumatisme, d'une malformation vasculaire ou d'une tumeur. Les hémorragies méningées sont principalement causées par des ruptures d'anévrisme, autrement dit par des déchirements consécutifs à une détérioration anormale de la paroi artérielle. Les AVC hémorragiques sont susceptibles d'apparaître également de manière spontanée. Des pathologies des petites artères liées à des facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle) peuvent être responsables d'hémorragies profondes spontanées, là où

l'angiopathie amyloïde cérébrale (pathologie responsable d'anomalie des parois vasculaires) est responsable de la plupart des hémorragies spontanées superficielles.

Les AVC ischémiques sont le résultat de l'occlusion totale ou partielle d'une artère cérébrale par un caillot sanguin, aussi appelé « thrombus ». Ces caillots sont causés à environ 25% par des arythmies cardiaques (fibrillation atriale), 25% suite à la rupture d'une plaque d'athérome, 25% sont consécutifs à des pathologies des petites artères cérébrales et le quart restant à d'autres causes. Dans 1% des cas d'AVC, l'origine du thrombus est veineuse. Ces thromboses veineuses cérébrales peuvent arriver quel que soit l'âge mais elles touchent plus particulièrement les jeunes femmes, favorisés par des facteurs hormonaux (contraceptifs œstroprogestatifs, grossesse et post-partum) et environnementaux (tabagisme).

Lorsque l'obstruction d'une artère cérébrale se résorbe d'elle-même, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT). Les symptômes de l'AIT sont identiques aux AVC à la différence qu'ils ne durent que quelques minutes. Malgré le caractère temporaire de ces symptômes, il constitue pourtant un signe avant-coureur d'infarctus cérébral : le risque d'AVC est particulièrement élevé dans les jours suivants un AIT (risque de 5% dans les 48 premières heures et d'environ 10% à un mois). L'AIT est donc une circonstance privilégiée pour mettre en œuvre une prévention de l'infarctus cérébral, via des traitements médicaux ou chirurgicaux. Ces traitements préventifs sont basés sur le contrôle et le traitement des facteurs de risques de l'AVC, entre autres sur la présence d'hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie, l'existence d'un diabète, d'une obésité ou d'une fibrillation auriculaire, et de facteurs environnementaux comme une consommation d'alcool excessive et le tabagisme.

Pour introduire les prises en charge thérapeutique de l'AVC, il est nécessaire de présenter les concepts physiopathologiques mis en jeu lors d'un accident vasculaire cérébral.

2. Physiopathologie de l'AVC

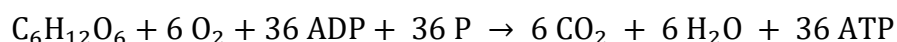
2.1. La circulation sanguine

Le sang

Le sang est constitué de 55% de plasma et de 45% de cellules. Le plasma est une solution aqueuse dans lequel baigne les cellules du sang. Il est composé à 92% d'eau, de 8% de protéines, et de traces d'ions, de nutriments et de déchets du métabolisme sous forme dissoute tel que l'urée, le dioxyde de carbone (CO₂) ou encore l'acide lactique. Les cellules présentes dans le plasma sont représentées à 99% par des érythrocytes (« globules rouges »), de 0,6 à 1% par des thrombocytes (« plaquettes ») et à 0,2% par des leucocytes (« globules blancs »). Les érythrocytes sont des cellules anucléées de forme biconcave d'environ 8 µm de diamètre. Un érythrocyte contient environ 280 millions de molécules d'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine composée de quatre complexes non protéique (hèmes) contenant chacun un atome de fer en leur centre. Cet atome de fer permet de se lier à une molécule de dioxygène pour former l'oxyhémoglobine (HbO₂). La déoxyhémoglobine (HHb), aussi appelée hémoglobine désoxygénée ou hémoglobine réduite, est produite par désoxygénation de l'HbO₂ et provoque une modification de sa conformation qui lui confère des propriétés magnétiques qui la rendent observable en IRM. Ces modifications de conformation contractent l'hémoglobine de façon conséquente et l'affinité des hèmes pour l'oxygène est considérablement diminué. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène décroît en présence de nombreux facteurs : forte concentration de dioxyde de carbone (CO₂), à faible pH et lorsque la température augmente. Ces propriétés chimiques ont un rôle primordial dans le mécanisme de distribution du dioxygène au niveau des tissus.

La respiration cellulaire

La respiration cellulaire est une réaction métabolique d'oxydation se déroulant au niveau de la cellule. Ce mécanisme complexe se déroule en plusieurs étapes (Figure 1) parmi lesquelles la glycolyse anaérobie au niveau du cytosol et le cycle de Krebs où l'oxygène intervient au sein de la mitochondrie. La respiration cellulaire a pour but de créer de l'énergie immédiatement utilisable par la cellule notamment à partir de la dégradation de nutriments et de dioxygène apportés par la circulation sanguine. Cette réaction peut s'écrire théoriquement sous la forme :



La respiration cellulaire au travers de la phosphorylation de l'ADP (adénosine diphosphate) produit l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate). Cette réaction produit également de l'énergie dissipée sous forme de chaleur et des déchets dont fait partie le CO₂. L'ATP étant nécessaire à toutes les réactions chimiques actives de la cellule, la respiration

cellulaire est indispensable à la survie cellulaire. C'est pourquoi une circulation sanguine permanente est indispensable pour apporter en continu l'oxygène et le glucose nécessaire aux cellules et ainsi assurer le fonctionnement vital de l'organisme.

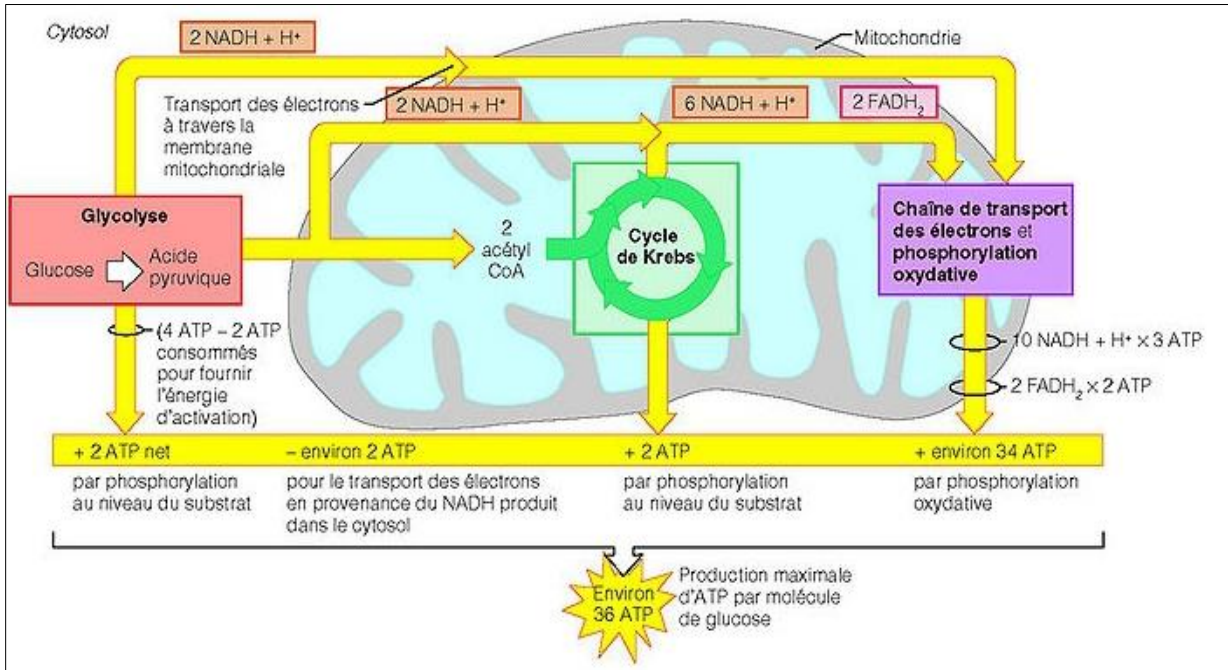


Figure 1 : Schéma de la respiration cellulaire (Issue de Marieb et Hoehn⁴, 2015)

2.2. Le transport du dioxygène

L'appareil cardiovasculaire

Chez l'Homme, le transport de l'oxygène à travers l'organisme est organisé par l'appareil cardiovasculaire (Figure 2). Son fonctionnement est souvent représenté en deux sous-parties : la circulation pulmonaire et la circulation systémique.

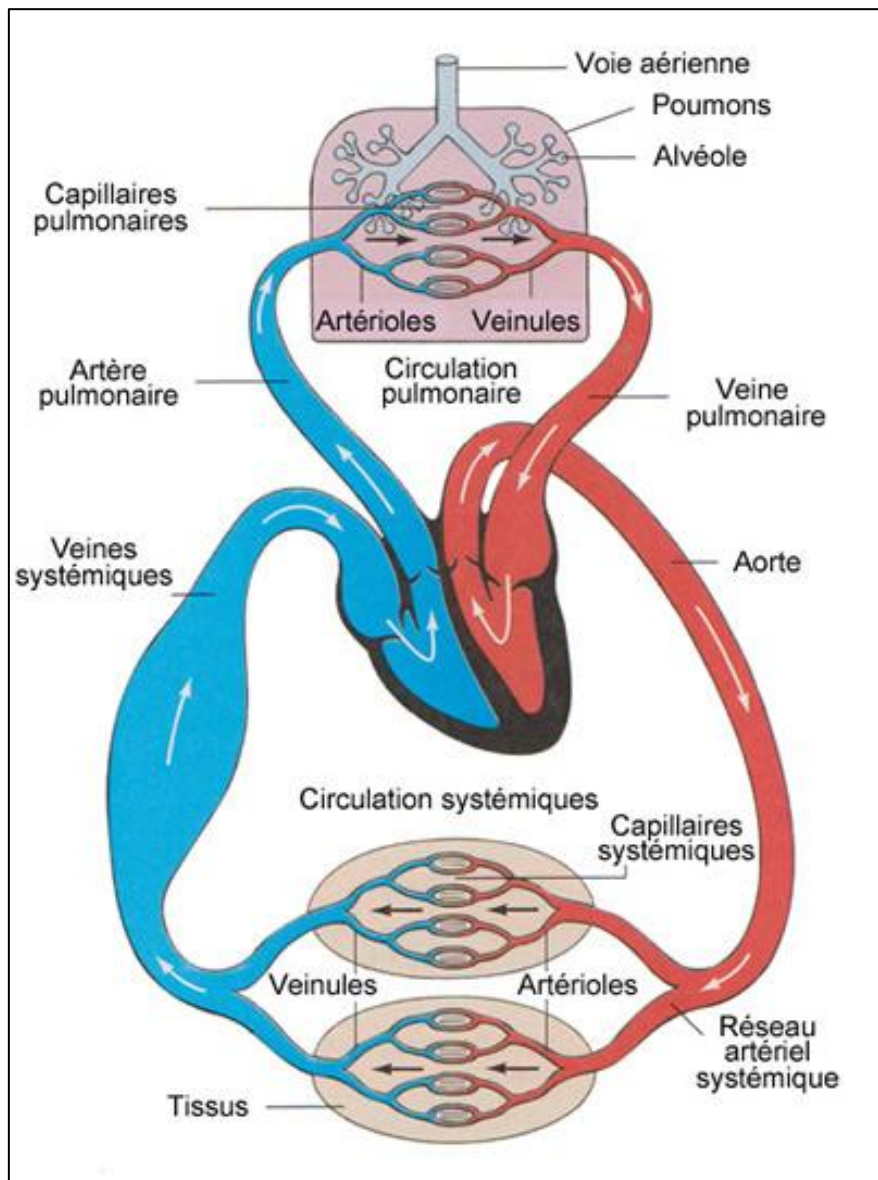


Figure 2 : Schéma de la circulation générale chez l'Homme (issu de Idres⁵, 2018)

Régie par une diffusion passive de l'oxygène, la circulation pulmonaire est produite par un gradient de pression partielle entre le compartiment aérique et le compartiment veineux. Ce phénomène a été décrit par les lois de diffusion de Fick en 1855. Selon ces lois, à l'état

d'équilibre, les molécules de dioxygène se déplacent librement d'un volume de forte concentration à un volume de faible concentration. À l'intérieur du poumon, l'oxygène diffuse d'une forte pression partielle d'oxygène (PO_2) de l'espace alvéolaire (21% d' O_2 présent dans l'air) vers le sang capillaire pulmonaire désoxygéné, présentant une plus faible pression partielle en oxygène. Sous l'action du cœur, le sang oxygéné est ensuite transmis aux cellules par l'intermédiaire de la circulation systémique et de l'action du cœur. L'oxygène circule dans le sang sous deux formes : sous forme dissoute dans le plasma et dans l'eau intracellulaire des érythrocytes (2% du total) et sous la forme d'oxyhémoglobine en se liant de manière réversible à l'hémoglobine. Le passage du dioxygène du compartiment vasculaire aux tissus se fait également par diffusion selon un gradient compris entre le sang oxygéné dans les capillaires systémiques et les cellules consommant de l'oxygène, où la PO_2 atteint quelques centaines de Pa au sein de la mitochondrie (Figure 3). La décroissante progressive de la pression partielle de l'oxygène de l'air extérieur vers la mitochondrie est le principal moteur du transport de l' O_2 dans l'organisme.

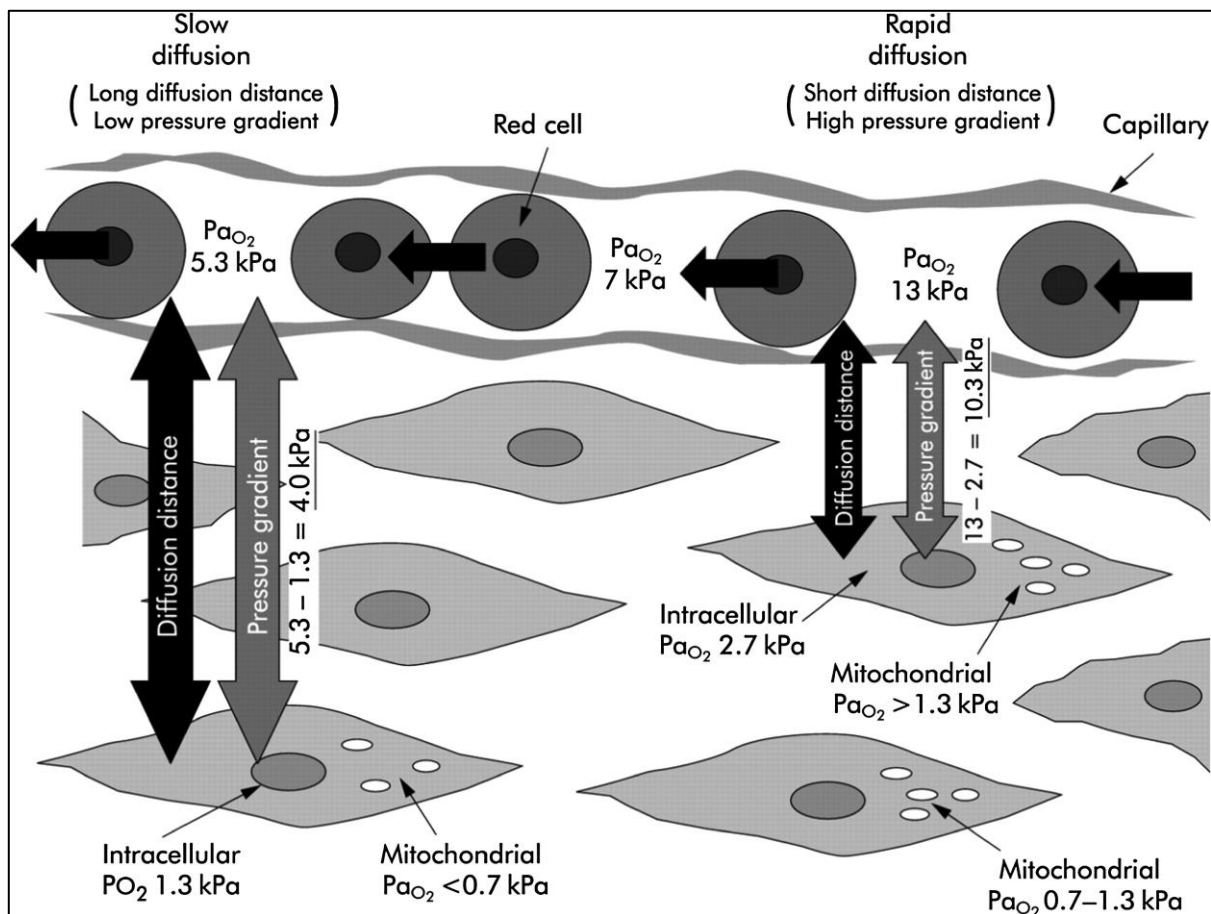


Figure 3 : Diagramme illustrant l'importance de la distance de diffusion capillaire-cellule et de la Pa_{O_2} dans la détermination du débit de diffusion de l'oxygène. (issu de Dunn et al.⁶, 2016)

Les paramètres de l'oxygénation

Comme l'oxygène est vitale pour tout être humain, il est très important de pouvoir évaluer l'état d'oxygénation de patients dans le cadre de certaines pathologies. Il existe différentes mesures de l'oxygénation dépendantes de l'information recherchée :

- La saturation en oxygène de l'hémoglobine (dont l'unité est le %) correspond à la proportion d'hémoglobine oxygénée dans le sang après passage dans les poumons. La saturation du sang peut être mesurée en revenant aux poumons (saturation veineuse notée SvO₂) ou en sortie du poumon (saturation artérielle notée SaO₂). Elle peut s'écrire comme le rapport de l'oxyhémoglobine sur l'hémoglobine totale :

$$\text{Saturation en oxygène} = \frac{HbO_2}{HbO_2 + dHb}$$

Il existe deux façons de mesurer la saturation en oxygène : une méthode invasive mais extrêmement fiable consistant à effectuer une prise de sang intra-artérielle et une méthode non invasive transcutanée mais moins précise mesurant la saturation pulsée (SpO₂). La SaO₂ est considérée comme normale au-dessus de 94% et doit être augmentée mécaniquement lors d'épisodes de désaturation, c'est-à-dire en dessous de 90%. De par son manque de précision, la SpO₂ est normale au-dessus de 95% et insuffisante en dessous de 95%.

- La fraction d'extraction de l'oxygène (EO₂) représente la différence relative de saturation en oxygène entre les territoires artériels et veineux d'un organe :

$$EO_2 = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}$$

La SvO₂ est généralement de 65-75% chez les sujets sains. La EO₂ normale moyenne est donc comprise entre 30 et 40%.

- Bien qu'il ne représente que 2% de la masse corporelle totale, le cerveau représente environ 20% de la consommation totale d'oxygène⁷ et 25% de la consommation totale de glucose⁸ par l'organisme. Il est presque entièrement dépendant du métabolisme oxydatif du glucose pour répondre à ses importants besoins énergétiques, ce qui le rend particulièrement sensible à l'hypoxie et aux ischémies.

En raison de la dépendance du cerveau à l'oxygène pour satisfaire ses besoins énergétiques, la consommation cérébrale en oxygène (CMRO₂ pour Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) fournit une mesure quantitative directe de l'utilisation de l'énergie par le cerveau et représente un marqueur important de la viabilité et de la fonction des tissus cérébraux. La CMRO₂ correspond à la quantité d'oxygène consommée par unité de temps pour une masse tissulaire donnée. Le principe de Fick peut être approximé pour calculer

la $CMRO_2$ à partir de la quantité d'oxygène extraite au niveau des tissus et du débit sanguin cérébral^{9,10} :

$$CMRO_2 = CBF \times Ca \times (SaO_2 - SvO_2)$$

avec Ca la constante représentant la quantité de molécules d'oxygène qu'une unité de volume sanguin peut transporter. La valeur de $CMRO_2$ dans le cortex humain est de l'ordre de 130 $\mu\text{mol d'O}_2/100\text{g}/\text{min}$ ¹⁰ ou de l'ordre de 3,5 à 5,5 $\text{mL d'O}_2/100\text{g}/\text{min}$ ¹¹

Courbe de dissociation de l'hémoglobine

Théoriquement, un gramme d'hémoglobine peut se lier à 1,39 mL de dioxygène. Chez l'Homme, on compte environ 150 g d'hémoglobine par litre de sang, soit un transport potentiel d'environ 200 mL d'oxygène par litre de sang. Cette quantité exprime la capacité du sang à se lier à l'oxygène. Si l'on part d'un échantillon de sang désoxygéné et qu'on lui permet de s'équilibrer par paliers avec des mélanges gazeux de PaO_2 croissants, les sites de liaison de l'oxygène deviendront progressivement occupés jusqu'à ce que, à une PaO_2 suffisamment élevée, tous contiennent de l'oxygène. La courbe de dissociation de l'oxygène (Figure 4) dites courbe de Barcroft, exprime cette relation entre la pression artérielle en oxygène et la saturation de l'hémoglobine. Sa forme sigmoïdale peut se décomposer en deux parties délimiter par son point d'inflexion. Ce point de la sigmoïde nommé P_{50} correspondant à une saturation de 50%, se situe à une PaO_2 de 27 mmHg. Cette valeur est utilisée pour définir l'affinité d'une molécule susceptible de fixer l'oxygène de façon réversible. A gauche de ce point, une légère variation de PaO_2 entrainera d'importants échanges d' O_2 avec les tissus et donc de grandes modifications de SaO_2 . Au niveau du plateau à droite de P_{50} , l'hémoglobine est presque saturée quelle que soit la PaO_2 . L'excès d' O_2 est alors transporté sous sa forme dissoute. La transition entre ces deux comportements très différents se situe aux environs d'une PaO_2 de 60mmHg, correspondant à une SaO_2 de 90%.

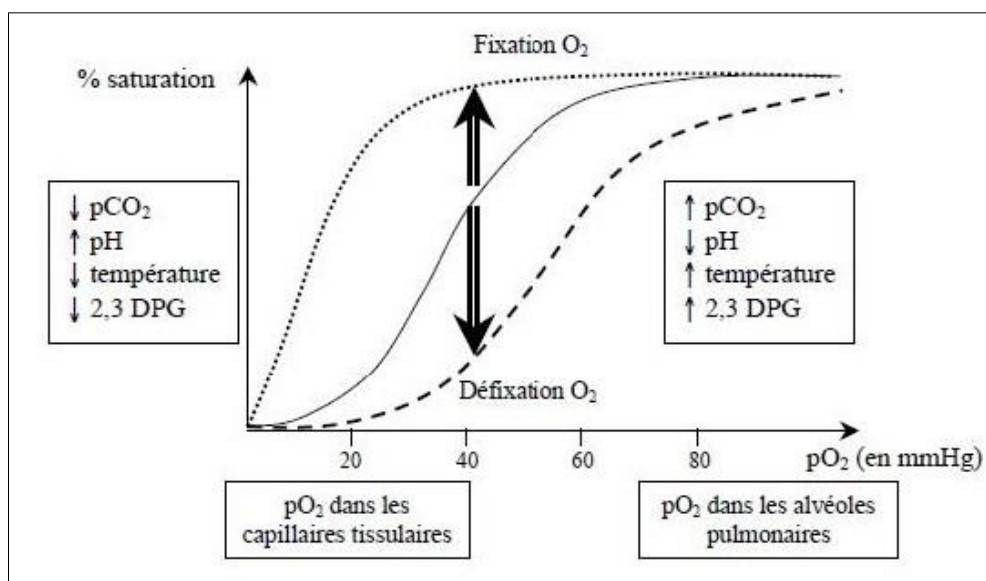


Figure 4 : Les facteurs influençant la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine augmente l'affinité de la molécule pour l'oxygène : la saturation est plus élevée que la normale pour une même PaO_2 . Les tissus doivent fonctionner à des PaO_2 plus basses pour satisfaire leurs besoins. Ce déplacement vers la gauche intervient au repos, en hypothermie, en situation d'alcalose (hausse du pH) ou d'hypocapnie (diminution de la PaCO_2).

Le déplacement vers la droite de la courbe de l'hémoglobine diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène : la saturation est plus élevée que la normale pour une même PO_2 . Un déplacement vers la droite de la courbe se rencontre dans toutes les circonstances liées à une augmentation de l'activité métabolique : augmentation de la température, acidose (diminution du pH), hypercapnie (augmentation de la PaCO_2).

2.3. Anatomie vasculaire cérébral

Le système vasculaire cérébral a pour origine quatre artères principales (Figure 5) : les artères carotides communes gauche et droites pour la circulation antérieure et les artères sous-clavières gauche et droite pour la circulation postérieure. L'origine de ces artères dépend de leur latéralisation. Les artères sous-clavière et carotide commune gauche sont directement rattachées à l'aorte, tandis que les artères sous-clavière et carotide commune droite naissent du tronc artériel brachio-céphalique.

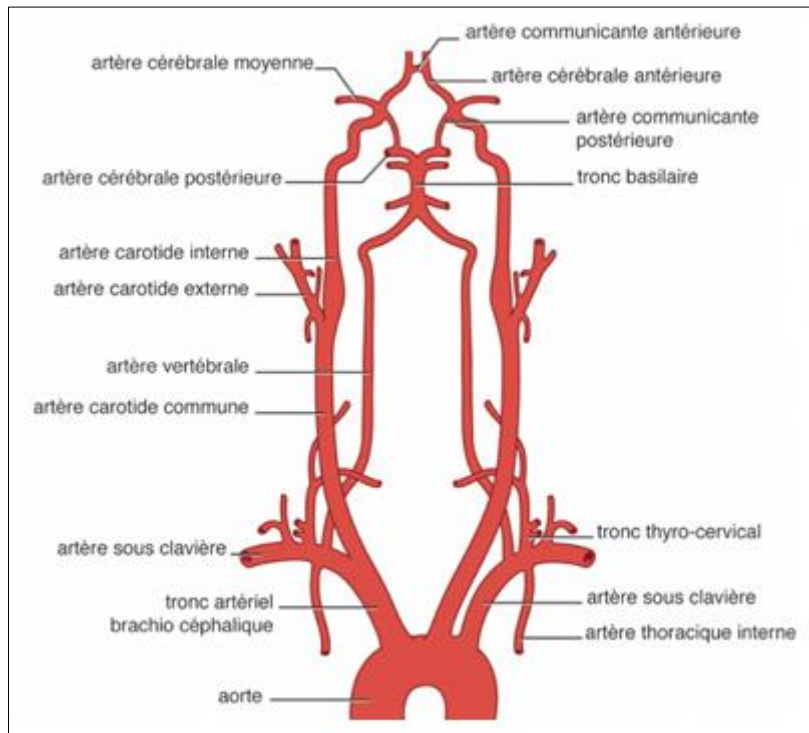


Figure 5 : Sources artérielles de l'encéphale (Extrait du « Guide pratique d'écho-Doppler vasculaire », Anne Long, 2017)

La circulation artérielle antérieure

En remontant vers le cou, chacune des artères carotides communes se divise et donne naissance aux artères carotides externes (alimentant le visage et le cuir chevelu) et aux artères carotides internes (ACI). Les artères carotides internes pénètrent ensuite dans la boîte crânienne formant le siphon carotidien. A la base du cerveau, chaque artère carotide interne se divise à nouveau en deux branches au niveau du chiasma optique : l'artère cérébrale antérieure (ACA) s'intercale entre les deux hémisphères dans la fissure longitudinale et l'artère cérébrale moyenne (ACM) entre dans le sillon latéral séparant les lobes frontal et pariétal du lobe temporal. L'ensemble de ces artères forment la circulation antérieure cérébrale (Figure 6). Sa fonction est d'alimenter en sang une grande partie du cerveau antérieur, y compris les lobes frontaux, temporaux et pariétaux. A partir d'un protocole

d'imagerie par résonance magnétique à contraste de phase¹², la circulation antérieure représente 72% du débit sanguin cérébral total.

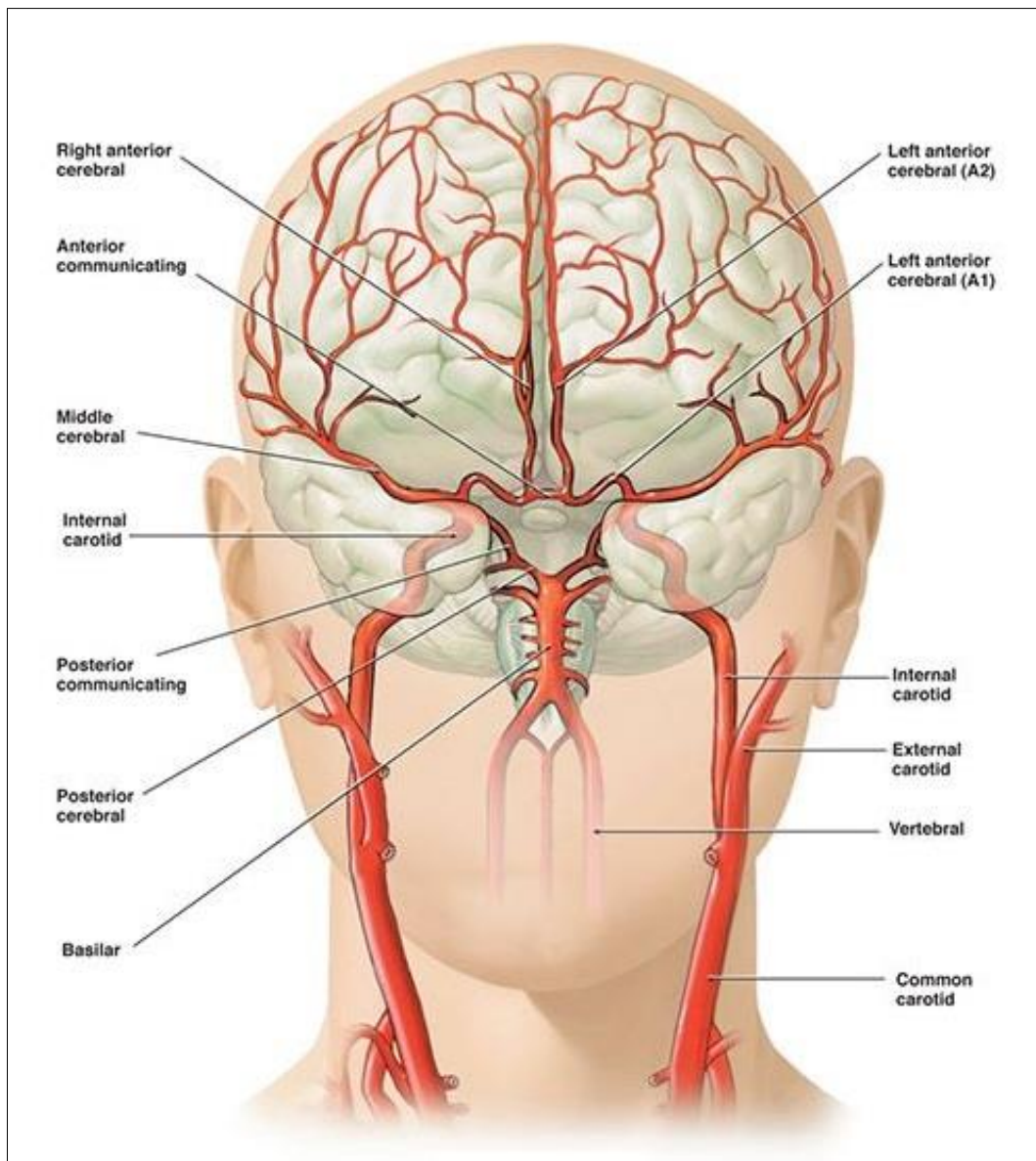


Figure 6 : Illustration de l'anatomie vasculaire cérébrale (Figure adapté du site sciencemedicalart.com)

La circulation artérielle postérieure

Au niveau postérieur, le cerveau est alimenté par le sang issu des artères vertébrales qui sont issus de divisions des artères sous-clavières. Les artères vertébrales gauche et droite se regroupent pour former l'artère basilaire. La circulation cérébrale postérieure se compose des artères vertébrales, de l'artère basilaire et de plusieurs de ces sous-branches. Même si elle ne représente qu'un quart environ du débit sanguin cérébral, cette circulation approvisionne en sang oxygéné la partie postérieure du cerveau qui comprend le lobe occipital, la plupart des parties antérieure et postérieure du tronc cérébral et à la totalité du cervelet.

Le cercle de Willis

La circulation collatérale est constituée d'un réseau vasculaire qui permet de maintenir le débit sanguin cérébral en cas de défaillance des artères principales en raison d'une occlusion ou d'une sténose. Le cercle de Willis (Figure 7) à la base du cerveau permet la redistribution du flux sanguin lors de l'occlusion de vaisseaux extracrâniens ou intracrâniens. Situés à la base du cerveau, le cercle de Willis est un polygone artériel reliant les circulations antérieure et postérieure. Sa configuration classique est établie par anastomose, c'est-à-dire par communication naturelle entre différentes artères :

- Les artères communicantes antérieures font communiquer les artères carotides internes et les artères cérébrales moyennes.
- Les artères communicantes postérieures relient quant à elles les artères carotides internes aux artères cérébrales postérieures.

L'ensemble de ces artères forment le cercle de Willis dans sa conformation dite « complète ».

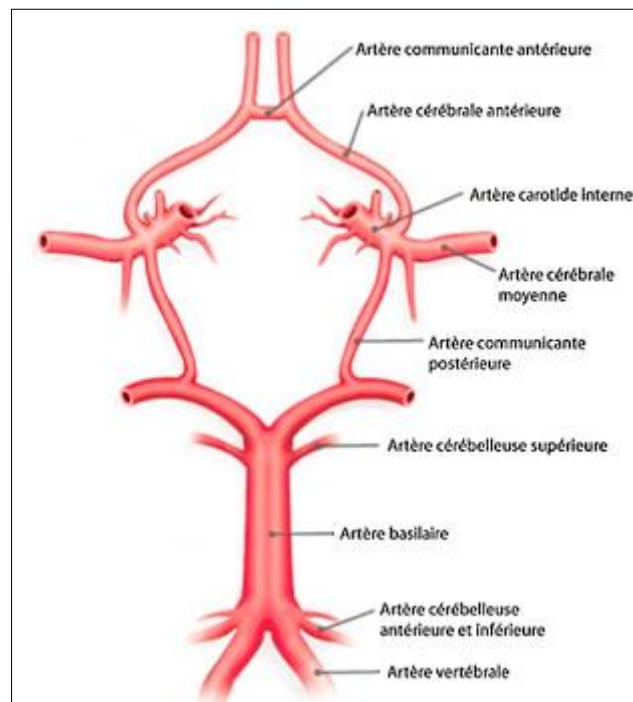


Figure 7 : Cercle de Willis et ses branches (Figure adaptée depuis Gosseume et al¹³,2016)

Cependant, le cercle de Willis présente de nombreuses variantes anatomiques chez l'Homme. Une méta-analyse¹⁴ basée sur plus de 50 études anatomiques et radiologiques a montré que près de 50 % de la population dispose d'un polygone de Willis avec au moins une artère absente, de très petit calibre ou hypoplasique. Selon une étude clinique¹⁵ plus récente réalisée par ARM 3D TOF sur un échantillon de 150 volontaires sains, 74% des sujets présenterait une partie antérieure complète du polygone et 52% une partie postérieure complète. Un cercle de Willis complet agit comme un système de suppléance vasculaire en permettant aux artères collatérales d'assurer une perfusion cérébrale adéquate au cas où une des artères principales

serait lésée ou obstruée. A l'inverse, une asymétrie du cercle de Willis entraîne une asymétrie significative du flux sanguin cérébral¹⁶ et augmente le risque d'AVC ischémique^{17,18}.

L'unité neurovasculaire

Le fonctionnement cérébral dépend de l'équilibre subtil entre l'apport du substrat par le flux sanguin et les besoins en énergie imposés par une activité neuronale locale. Encore méconnu, ce contrôle de la microcirculation cérébrale semble impliquer des unités neurovasculaires (Figure 8) selon les travaux de Iadecola¹⁹. Il s'agit d'unités fonctionnelles composées de neurones périvasculaires, d'astrocytes et de cellules vasculaires dont le but est de maintenir l'homéostasie du microenvironnement du cerveau.

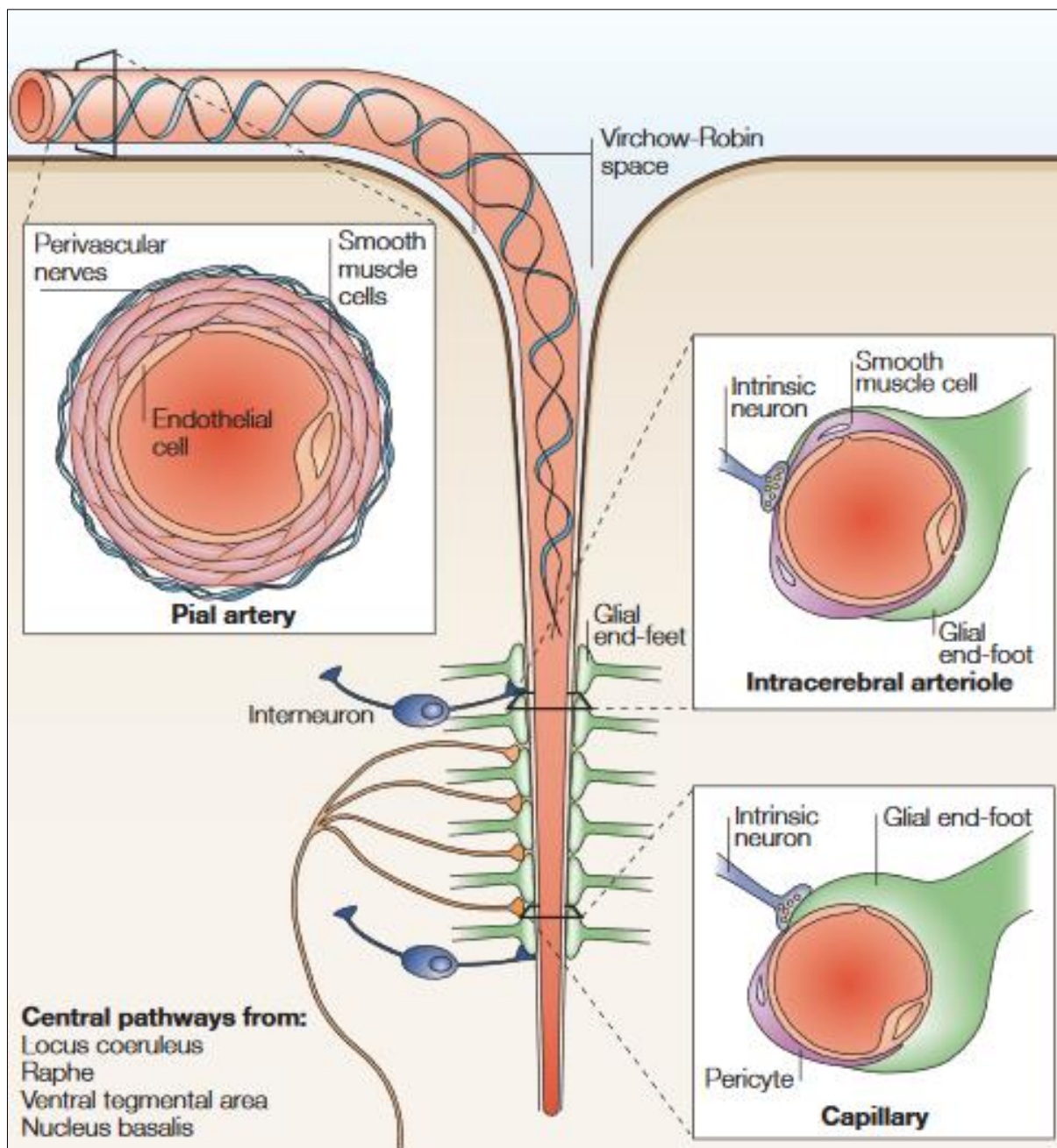


Figure 8 : L'unité neurovasculaire (Iadecola, 2004¹⁹)

En partant du cercle de Willis, les grandes artères cérébrales continuent à cheminer à travers le cerveau et à se diviser en d'autres artères et artéioles jusqu'à atteindre la surface du cortex au niveau de l'espace sous-arachnoïdien : on les appelle alors « artères piales ». En vue de section (Figure 8 : L'unité neurovasculaire (Iadecola, 200419)), les artères piales sont composées d'une première couche de cellules endothéliales constituant l'enveloppe du vaisseau. La deuxième couche sont des cellules musculaires lisses. La dernière couche de ces artères est composée de nerfs périvasculaires sensibles aux agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Les artéioles vont ensuite venir pénétrer le cerveau à l'intérieur de l'espace de Virchow-Robin. A partir d'une certaine profondeur, cet espace disparaît, les artéioles intracérébrales continuent de se subdiviser jusqu'à former des capillaires d'un calibre d'environ 6 μm et la membrane basale vasculaire de ces deux types de vaisseaux entre directement en contact avec les extrémités astrocytaires. Ces extrémités aussi appelés pieds astrocytaires entourent presque entièrement les artéioles intracérébrales et les capillaires sanguins. Ces deux types de vaisseaux sont tous les deux formés d'une couche de cellules endothéliales, rattachés à des pieds astrocytaires et parfois reliés à des inter-neurones mais à la différence des artéioles intracérébrales, les capillaires ont leur endothélium partiellement recouvert de péricytes. Les péricytes sont des cellules contractiles qui en traduisant les signaux chimiques provenant des cellules endothéliales, des neurones et des astrocytes ; vont venir modifier le diamètre vasculaire en fonction de l'activité cérébrale locale. Ce phénomène se nomme « le couplage neurovasculaire » et sera détaillé dans la section 2.5.

La barrière hématoencéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est l'interface entre les milieux intravasculaire et extravasculaire au niveau de l'encéphale et de la moelle spinale. La BHE régule étroitement le mouvement des ions, des molécules et des cellules entre le sang et le cerveau. Cette régulation est essentielle pour plusieurs raisons : elle sert à protéger le tissu neural contre les toxines et les agents pathogènes tout en autorisant le passage de nutriments essentiels au métabolisme cérébral, et permet également la régulation de l'apport en ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} ²⁰. Ces propriétés sont garanties grâce à la structure morphologique des cellules endothéliales composant les différents vaisseaux cérébraux qui ont la particularité d'être fortement liées les unes aux autres par des jonctions serrées. Dans le cas de certaines pathologies neurologiques (dont notamment l'AVC et la sclérose en plaque) et de traumatismes cérébraux, des altérations de la BHE la rendent perméable et entraînent des lésions cérébrales^{21,22}. Une augmentation de la perméabilité de la BHE est doublement observée durant l'occlusion causé par un AVC ischémique et après reperfusion. Bien que le calendrier diffère d'un modèle à l'autre, cela inclut une ouverture rapide de la BHE en l'espace de quelques minutes à quelques heures, suivie d'une période réfractaire puis d'une réouverture prolongée pouvant durer des jours^{23,24}. En plus de molécules plasmatiques, cette ouverture de la BHE implique l'entrée de macrophages et de neutrophiles dans le système nerveux central.

La circulation veineuse cérébrale

Après avoir oxygéné les tissus cérébraux, les capillaires sanguins vont se rassembler pour former des veinules, puis des veines de plus en plus grosses jusqu'à rejoindre un des 7 sinus cérébraux. Les sinus sont des vaisseaux veineux situés au sein des méninges ayant pour fonction de drainer le sang des veines profondes et des veines superficielles vers les jugulaires internes. Le système veineux cérébral peut être divisé en deux sous-partie :

- Le système superficiel (Figure 9) est un système composé de veines corticales qui drainent les surfaces superficielles des deux hémisphères cérébraux avant de se jeter dans des sinus sagittaux. La surface supéro-externe de l'hémisphère se draine vers le sinus sagittal supérieur, tandis que la face postéro-inférieure se draine vers le sinus transverse. Les veines composant ce système ont la particularité d'avoir une grande variabilité interindividuelle de position, de forme, et de taille. Certaines veines possèdent toutefois une incidence importante parmi la population tel que les veines latérales, les veines cérébrales moyennes superficielles, les veines frontales supérieure et antérieure, les veines pariétales et les veines médiales. On retrouve également des anastomoses veineuses : la veine de Trolard reliant le sinus sagittal supérieur, le sinus latéral, et la veine cérébrale moyenne superficielle et la veine Labbé communicant entre le sinus sagittal supérieur et le sinus latéral.

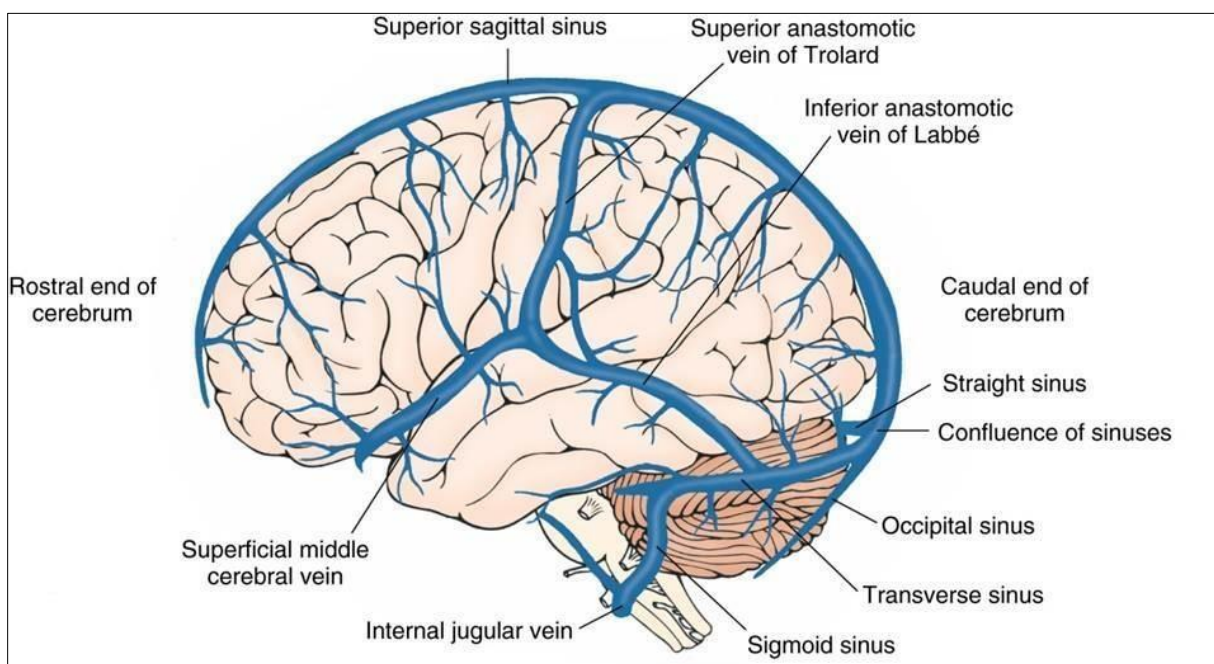


Figure 9 : Réseau artériel superficiel (Figure adaptée de studyblue.com)

- Le système profond (Figure 10) comprend un sinus latéral, un sinus droit et un sinus sigmoïde ainsi que des veines corticales plus profondes. Le sang de la substance blanche profonde de l'hémisphère cérébral et des noyaux gris centraux est drainé par les veines cérébrales et basales internes, qui se rejoignent pour former la grande veine de Galen qui

se draine dans le sinus droit. Il existe deux systèmes différents, le système central formé par des veines cérébrales internes, et le système basilaire qui est constitué des veines basilaires.

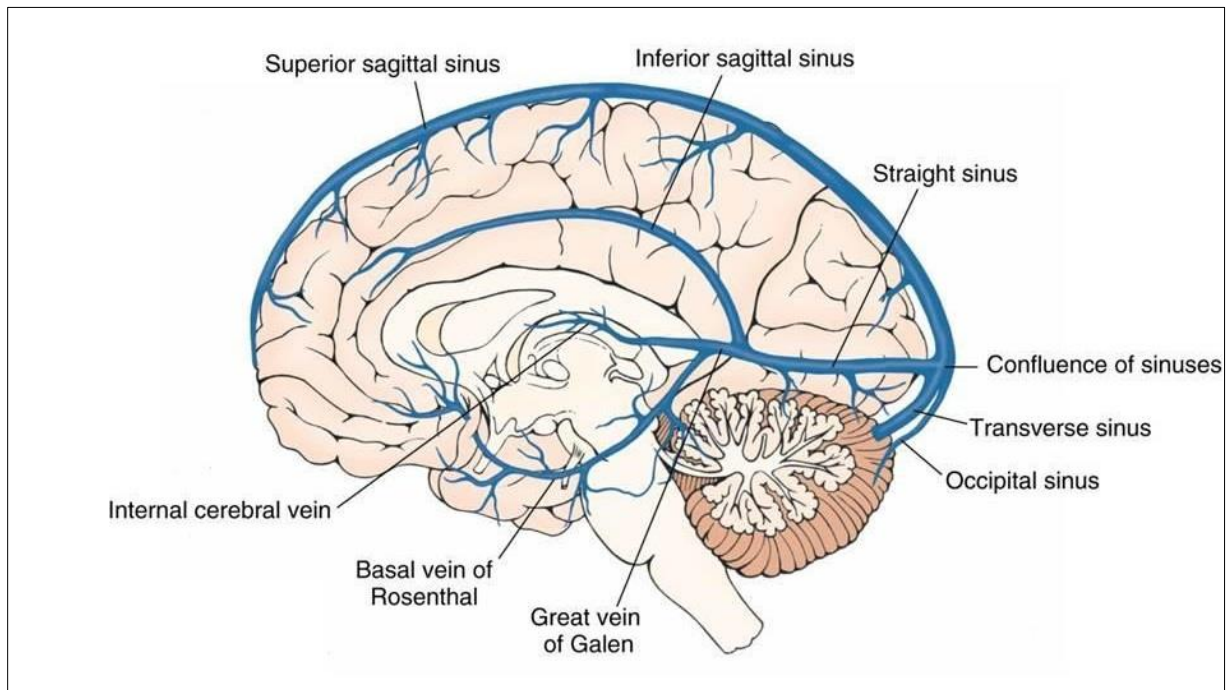


Figure 10 : Réseau artériel profond observée en coupe médiale (Figure adaptée de studyblue.com)

2.4. Les paramètres de la perfusion cérébrale

Avant toute chose, il est important de ne pas confondre la perfusion cérébrale avec une mesure du débit sanguin vasculaire des artères cérébrales principales. La perfusion cérébrale est définie comme étant la mesure du débit sanguin apportée au tissu cérébral par les capillaires sanguins. Son unité est le millilitre de sang apporté à 100g de tissus par minute. Comme son nom l'indique, l'imagerie de perfusion vient estimer cette microcirculation à l'aide de différents paramètres quantitatifs dans le but d'approximer la viabilité du tissu cérébral à moyen terme dans le cas de certaines pathologies comme dans le cas de l'AVC ischémique.

Ces paramètres quantitatifs peuvent être classés en deux catégories :

- Les paramètres « statiques » comme le calcul du volume sanguin, caractérisent la structure du système vasculaire à un instant t .
- Les paramètres « dynamiques » comme le temps de transit moyen, apportent des informations temporelles sur le fonctionnement du système vasculaire.

L'obtention de ces paramètres repose sur l'utilisation d'un marqueur intravasculaire pour apprécier la perfusion des tissus. Ce marqueur peut être soit exogène en réalisant un scanner ou une IRM de perfusion par injection de produit de contraste, soit endogène en marquant les noyaux d'hydrogène de l'eau intravasculaire artérielle par radiofréquences au cours d'une séquence IRM appelée ASL (Arterial Spin Labeling). Il est à noter que l'injection de produit de contraste est la séquence de perfusion la plus utilisée à l'heure actuelle et qu'elle permet d'évaluer la perfusion cérébrale via une méthode semi-quantitative. Lorsqu'un agent de contraste est administré dans une veine, il va venir passer à travers les vaisseaux cérébraux et modifier le champ magnétique local, ce qui entraîne une diminution rapide de l'intensité du signal dans le tissu cérébral environnant de par l'effet paramagnétique du contraste. La variation de l'intensité du signal est mesurée temporellement par une série de séquences d'imagerie écho-planaire (EPI) très courtes. À partir de ces données, des courbes temps-concentration (Figure 11) sont obtenues pour chacun des voxels au niveau des tissus. Une courbe de déconvolution appelée fonction résiduelle du tissu peut être obtenue après déconvolution du signal avec la fonction d'entrée artérielle obtenue à partir du signal d'un vaisseau artériel de gros diamètre présent dans l'image. Les paramètres les plus communément utilisés pour approximer la perfusion cérébrale peuvent être calculés à l'aide de ces courbes. Ces paramètres sont le débit sanguin cérébral relatif (rCBF), le volume sanguin cérébral (CBV), le temps de transit moyen (MTT, Mean Transit Time), le temps jusqu'au maximum de la fonction résiduelle tissulaire noté T_{max} (time-to-maximum of the tissue residual function) et le temps jusqu'au pic de contraste (TTP, time to peak).

A partir de logiciel dédié, des « cartes de perfusion » peuvent être créées à partir de ces paramètres pour représenter leurs variations d'amplitude sur des coupes cérébrales du patient et permettre de mettre en évidence des zones cérébrales présentant des valeurs anormales.

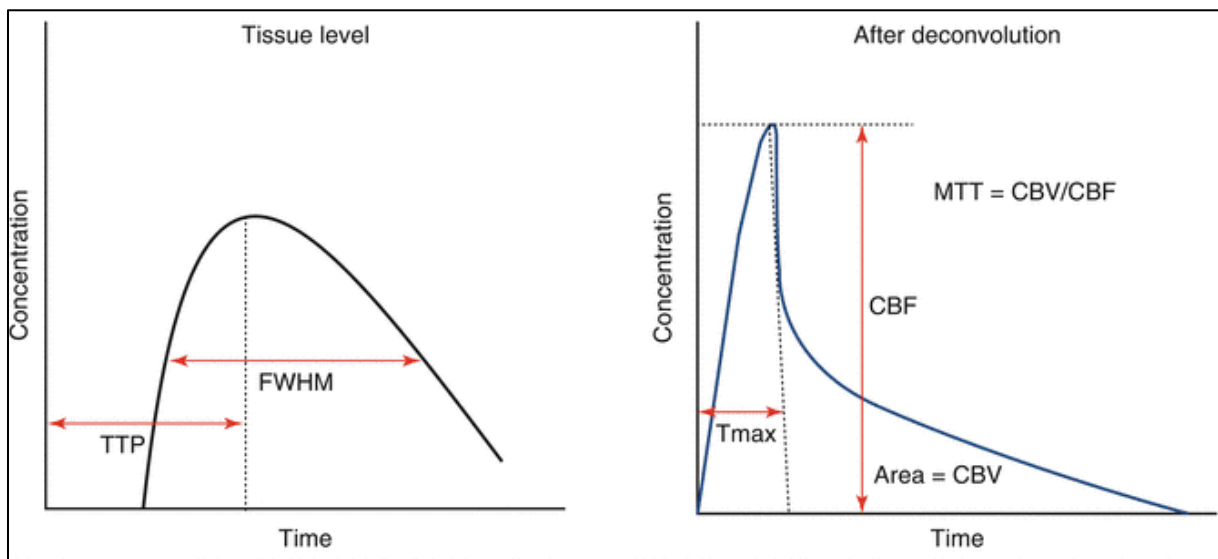


Figure 11 : Courbe temps-concentration à l'échelle du tissu exploré. Il s'agit du signal mesuré par la séquence IRM de perfusion par injection de produit de contraste. Elle montre l'évolution de la concentration du produit de contraste au cours du temps au sein d'un volume d'acquisition. Cette courbe permet d'accéder au MTT et à la largeur à mi-hauteur du pic de concentration tissulaire.

(A droite) Courbe temps-concentration de la fonction résiduelle. La fonction résiduelle est obtenue par déconvolution de la courbe de concentration du tissu par la fonction d'entrée artérielle. L'analyse de cette fonction résiduelle sert à obtenir de nombreux paramètres de perfusion comme le CBF, le CBV, le temps de transit moyen, le MTT et le Tmax (Issue de Kim & al.²⁵, 2014)

Le débit sanguin cérébral (CBF)

Le débit sanguin cérébral (CBF Cerebral Blood Flow) définit le volume de sang délivrée à une masse de tissu cérébral par unité de temps (exprimé en mL/min/100g de tissu). Le CBF est variable au sein du tissu cérébral, notamment entre la matière grise et la matière blanche. Chez le volontaire sain, le CBF est en moyenne de 50 mL/min/100g de tissu, avec des valeurs plus faibles dans la matière blanche (≈ 20 mL/min/100g de tissu) et des valeurs supérieures dans la matière grise (≈ 80 mL/min/100g de tissu)²⁶. Le CBF est autorégulé en permanence au niveau artériolaire par l'autorégulation et d'autres mécanismes tel que le couplage neurovasculaire et la vasoréactivité cérébrale. Ces principes seront décrits plus loin dans ce manuscrit.

Le volume sanguin cérébral (CBV)

Le volume sanguin cérébral (CBV, Cerebral Blood Volume) caractérise le volume de sang contenu dans les artéioles, capillaires et veinules présentes au sein d'un volume de tissu cérébral. Le CBV s'exprime généralement en mL/100 g de tissu. Les cartographies du CBV sont obtenues en déterminant l'aire sous la courbe de la courbe dynamique de perfusion. Dans la littérature, la valeur moyenne du CBV sur l'ensemble du cerveau est de 4,2 mL/ 100g, avec des valeurs plus faibles dans la matière blanche (2,4 mL/100g) et des valeurs supérieures dans

la matière grise (5,9 mL/100g)²⁷. Ces données sont à prendre avec précaution car le CBV varie en fonction de la région cérébrale observées, de la physiologie et de la pathologie du patient.

Le temps de transit moyen (MTT)

Le temps de transit moyen (MTT, Mean Transit Time) correspond à l'intervalle de temps moyen nécessaire à un bolus de produit de contraste pour traverser le réseau capillaire. Exprimé en secondes, le MTT peut être calculé à partir de la courbe dynamique de perfusion soit en mesurant la largeur à mi-hauteur de la courbe, soit à partir de l'équation ci-dessous :

$$MTT = \frac{\text{volume sanguin cérébral (CBV)}}{\text{débit sanguin cérébral (CBF)}}$$

De par la variabilité anatomique et physiologique des individus, les valeurs normales de MTT ne sont pas clairement définies chez les sujets sains dans la littérature. Certaines études montrent des valeurs comprises aux alentours des 3-4s sur l'ensemble du cerveau²⁸. En conditions cliniques, le MTT est essentiellement utilisé dans le contexte du diagnostic et de l'évaluation de la pénombre des AVC ischémiques^{29,30}.

Le temps jusqu'au pic de contraste (TTP)

Le temps jusqu'au pic de contraste (TTP, Time-To-Peak) correspond au délai écoulé entre l'injection du bolus et le moment où la concentration du produit de contraste atteint son maximum au sein du tissu. La mesure du TTP est très largement modulable par de nombreux facteurs (rythme cardiaque, sténose ou occlusion vasculaire, etc.).

Le Tmax

Le Tmax est le temps nécessaire à la fonction résiduelle du tissu pour atteindre sa valeur maximale. Le Tmax est un paramètre sensible reflétant les changements d'état perfusionnel du tissu cérébral. Nous reparlerons de son importance plus tard dans la section « La prise en charge de l'AVC ».

2.5. Les modifications fonctionnelles de la perfusion cérébrale

La survie structurelle et fonctionnelle du cerveau repose sur l'équilibre entre l'apport de substrats par la perfusion cérébrale et les besoins en énergie imposés par l'activité neurale. Il existe plusieurs mécanismes physiologiques agissant pour maintenir une perfusion cérébrale suffisante pour assurer l'intégrité du cerveau. Ces différents processus modulent tous le diamètre des vaisseaux cérébraux pour adapter la délivrance de quantité de sang à la demande en nutriments des régions cérébrales actives. La vasomotricité cérébrale est donc le principal acteur de la régulation de la perfusion cérébrale.

On dénombre 3 mécanismes principaux régulant la perfusion cérébrale :

- Le couplage neurovasculaire augmente le débit sanguin régional des zones corticales consécutivement à une activité cérébrale locale.
- L'autorégulation cérébrale assure la stabilité du débit sanguin cérébral lorsque la pression artérielle et/ou la pression intracrânienne varie.
- La vasoréactivité cérébrale modifie le diamètre microvasculaire par des facteurs métaboliques (CO_2 , pH, monoxyde d'azote, adénosine, potassium)

Le couplage neurovasculaire

Le couplage neurovasculaire est un processus physiologique associant l'activité neuronale au débit sanguin cérébral par l'intermédiaire d'échanges entre neurones, cellules gliales et vaisseaux sanguins. Ce processus est à la base de la technique BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) utilisée en IRM pour évaluer l'activité neuronale chez des individus sains ou malades. Malgré des années de recherches, les mécanismes sous-jacents de la relation entre le débit sanguin cérébral et l'activité neurale n'ont pas encore été entièrement élucidés³¹. La suite de cette section parlera donc uniquement du principe général du couplage neurovasculaire.

Les neurones consomment beaucoup d'énergie pour revenir à un état d'osmolarité basal après transport de l'influx nerveux, mais aussi pour produire et dégrader les neurotransmetteurs. Cette énergie leur est mise à disposition sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est tout d'abord produite par glycolyse, mécanisme métabolique anaérobie produisant peu d'ATP et du pyruvate, puis par un métabolisme oxydatif du pyruvate produisant cette fois beaucoup plus d'ATP. Ce second métabolisme transforme environ 90% de l'énergie contenue dans le glucose apporté par la circulation sanguine et fonctionne grâce à l'apport d'oxygène. Le transport de ces deux métabolites du cerveau est maintenu grâce à un couplage étroit entre consommation de glucose et d'oxygène (CMRO_2 , *cerebral metabolic rate of oxygen*) et augmentation du CBF.

Il est donc clair que les variations de l'activité neuronale entraînent une variation importante de la consommation de glucose et d'oxygène, le couplage neuro-vasculaire assurant une variation appropriée du CBF. L'oxygène dont ont besoin les neurones lors de l'activité

neuronale va transiter à travers la BHE par diffusion passive. Une augmentation du flux d'oxygène requiert donc l'augmentation du gradient de concentration de l'oxygène. Celle-ci est obtenue par une augmentation de l'oxygénation sanguine, nécessitant une augmentation du débit sanguin cérébral supérieure à celle des besoins en oxygène. La régulation se fait au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles. Elle s'accompagne d'une augmentation du volume sanguin, d'abord au niveau artériolaire, puis, par dilatation passive, au niveau des veinules et veines.

L'autorégulation de la perfusion cérébrale

La pression de perfusion cérébrale (PPC) est définie par la différence entre la pression d'entrée de la circulation cérébrale représentée par la pression artérielle moyenne (MAP) et la pression de sortie représentée par la pression intracrânienne (ICP). La MAP et l'ICP sont des déterminants majeurs du débit sanguin cérébral. L'autorégulation du débit sanguin cérébral (Figure 12) cherche à maintenir le débit sanguin cérébral constant, même en présence de larges variations de la PPC³². Ce phénomène d'autorégulation a lieu essentiellement au niveau des cellules musculaires lisses entourant la paroi des artères cérébrales en se contractant ou se relâchant en fonction de la pression intravasculaire. Le délai entre la variation de PAM et la réponse physiologique est très rapide (ordre de quelques secondes)^{33,34}.

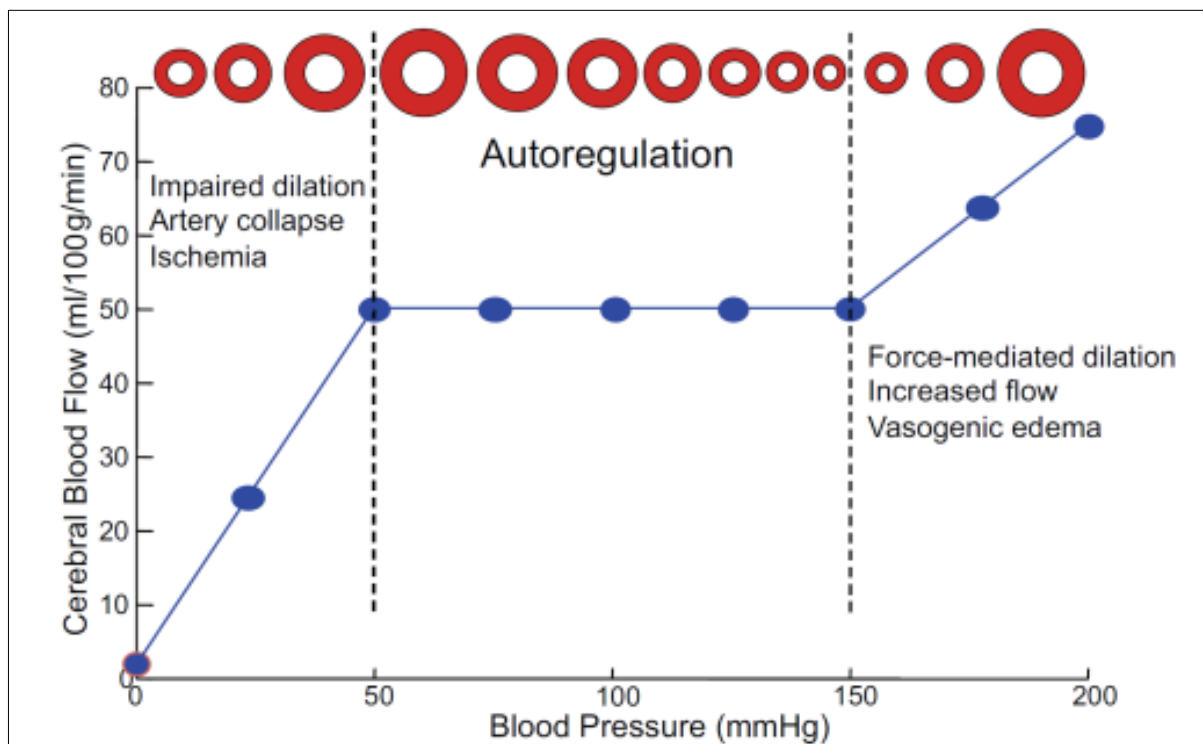


Figure 12 : Courbe théorique de l'autorégulation cérébrale en relation avec la pression de perfusion cérébrale et le diamètre microvasculaire. Le débit sanguin reste constant dans la gamme d'autorégulation (délimitée par les lignes en pointillés). La section des vaisseaux cérébraux est indiquée sous forme de cercle rouge. Lorsque la pression tombe au-dessous de la limite inférieure, les cellules musculaires lisses vasculaires se détendent pour permettre la dilatation des vaisseaux. À l'inverse, à mesure que la pression se rapproche de la limite supérieure, les vaisseaux se contractent pour réduire le flux sanguin cérébral. (Modifié de la publication originale de Pires et al.³⁵, 2013).

Quand la pression de perfusion cérébrale varie entre 50 et 150 mmHg, les cellules musculaires lisses s'adaptent efficacement et maintiennent le débit cérébral relativement constant. Une baisse de la PPC induit une vasodilatation afin de rétablir le débit sanguin cérébral à son niveau initial. L'hypertension artérielle induit une vasoconstriction dans le but de diminuer le débit sanguin cérébral. En-dehors de la zone d'autorégulation, le CBF devient pression-dépendant. Le débit sanguin cérébral diminue drastiquement sous une PPC inférieure à 50 mmHg, pouvant entraîner une perte de connaissance. Un œdème cérébral peut survenir pour une PPC supérieure à 150 mmHg.

La vasoréactivité cérébrale

Le débit sanguin cérébral est modulable en fonction de l'activité neuronale et par autorégulation mais il peut aussi être modifié en faisant varier le calibre des vaisseaux cérébraux sous l'effet d'un agent vasomoteur. Le principe de la vasoréactivité sera détaillée dans le chapitre 2.

3. La prise en charge de l'AVC

3.1. Le modèle de prise en charge clinique actuel

Nous ne présenterons dans cette section que le modèle français moderne de prise en charge de l'AVC.

Évaluation clinique et prise en charge initiale

Les symptômes évocateurs d'un AVC sont extrêmement divers puisqu'ils dépendent de la localisation précise de la lésion, autrement dit de la fonction des tissus lésés (sensibilité, mouvement, vision, langage, etc.). Certains symptômes se manifestent cependant plus couramment que d'autres :

- Faiblesse musculaire, une paralysie du visage ou d'un ou plusieurs membre(s), le plus souvent d'un seul côté du corps (hémiparésie d'une ou plusieurs parties du corps)
- Perte de sensation, engourdissement du visage ou d'un ou plusieurs membres.
- Perte de la vision d'un œil (cécité unilatérale), de la moitié du champ visuel pour chaque œil (hémianopsie), ou sensation de voir double (diplopie).
- Difficultés d'élocution, soit en raison d'une difficulté à articuler (dysarthrie) et/ou à trouver ses mots, soit en raison de l'utilisation de mots inintelligibles et/ou de difficultés à comprendre ce que l'on entend (aphasie).
- Troubles de l'équilibre ou de la coordination des membres.
- Troubles de la vigilance (pouvant aller jusqu'au coma).
- Apparition subite de maux de têtes intenses et inhabituels.

Ces symptômes étant communs aux AVC ischémique et hémorragique, il n'est donc pas possible d'établir un diagnostic formel de l'origine de l'AVC à partir de la symptomatologie du patient. Cependant, l'évaluation clinique de ces symptômes joue un rôle primordial dans la rapidité de la prise en charge du patient durant la phase initiale. En effet, la longueur du délai préhospitalier dépend de deux facteurs principaux, à savoir la rapidité de suspicion de l'AVC par le patient et son entourage mais aussi par l'efficacité de la prise en charge du patient par les personnels médicaux et paramédicaux.

Ces dernières années, de nombreuses campagnes d'informations ont été lancées pour sensibiliser la population au dépistage des premiers symptômes de l'AVC en se basant sur une méthode d'évaluation clinique. L'échelle FAST, acronyme anglais pour Face Arm Speech Time, consiste respectivement à évaluer une potentielle asymétrie faciale, une faiblesse unilatérale d'un bras ou une difficulté d'élocution en faisant faire des actions simples au patient. Si cette personne n'est pas en mesure de répondre à au moins une de ces sollicitations, le service d'aide médicale d'urgence (SAMU) est à contacter en urgence. En 2018, on estime que le SAMU n'était pas directement prévenu dans 35% des cas de suspicion d'AVC.³⁶

Lors de l'appel initial, le médecin régulateur du SAMU prend le relais. A partir de questionnaires ciblés et standardisés, il recherche d'éventuels signes de gravité qui

justifieraient l'envoi d'un véhicule de service médical d'urgences et de réanimation (SMUR), à savoir des troubles de la conscience, détresse respiratoire, ou d'instabilité hémodynamique. Si un AVC est suspecté, son objectif prioritaire est d'orienter rapidement le patient vers une unité neurovasculaire, ou à défaut dans un établissement possédant à la fois une modalité d'imagerie (IRM ou scanner) et un service d'urgence capable de réaliser une thrombolyse en association avec une unité neurovasculaire (UNV) de référence. L'orientation de tout patient suspecté de faire un AVC ou un AIT est décidée directement entre le médecin régulateur et le médecin de l'UNV la plus proche. Après acceptation du transfert, la filière intra hospitalière neurovasculaire est organisée au préalable pour coordonner au mieux l'ensemble des acteurs impliqués (urgentistes, neurologues, radiologues, réanimateurs, biologistes, etc.). Si le patient a été acheminé vers un établissement accueillant des AVC et ne disposant pas d'une UNV, la prise en charge des patients suspectés d'AVC s'organise en coordination avec une unité neurovasculaire. Dans tous les cas, ces établissements d'accueil privilégient la rapidité d'accès à l'imagerie diagnostique et à une expertise neurovasculaire pour confirmer le diagnostic.

Dès son admission, le patient est pris en charge par un médecin de la filière neurovasculaire pour passer une série d'exams :

- Une fiche standardisée est remplie pour recueillir l'heure précise de début des symptômes, les antécédents, les facteurs de risque et les traitements en cours.
- Des monitorings de différentes constantes physiologiques sont réalisés (pression artérielle, rythme cardiaque, saturation en oxygène et mesure de la température).
- D'autres examens sont effectués systématiquement (mesure de la glycémie capillaire, électrocardiogramme, la pose d'une voie veineuse et des prélèvements biologiques comprenant hémogramme et hémostase.).
- Le neurologue procède également à une évaluation clinique (échelle NIHSS).

Cette dernière évaluation clinique est primordiale pour le suivi temporel de l'état clinique du patient. Définie pour la première fois en 1989, le NIHSS³⁷ (pour « National Institute Health Score Scale ») est un score clinique servant à quantifier le degré de sévérité du déficit neurologique du patient. Cet examen repose sur l'évaluation clinique de 15 items neurologique : évaluation du niveau de conscience, de la vision, du langage (dysarthrie), de la présence d'une paralysie faciale, de la capacité à exécuter un ordre simple et de répondre à des questions simples, de l'évaluation de la motricité et de la sensibilité des quatre membres, de la coordination des mouvements (ataxie), et de la présence d'une éventuelle négligence. Le score NIHSS peut théoriquement être compris entre 0 et 42 : un AVC mineur est compris entre 1 et 4, un AVC modéré entre 5 et 15, un AVC sévère entre 15 et 20, et au-dessus de 20 points, l'AVC est considéré comme grave. Le score NIHSS est devenu un score de référence de par son évaluation précise, rapide et présente une très faible variabilité entre opérateurs. Il est également utilisé pour surveiller l'évolution du déficit neurologique du patient au cours du temps et a une valeur pronostique³⁸.

Imagerie diagnostique

Une fois l'examen clinique réalisé, le patient passe un examen d'imagerie. L'imagerie constitue la pierre angulaire du diagnostic de l'accident vasculaire cérébral. Les objectifs principaux de l'imagerie sont de confirmer le diagnostic d'AVC en excluant les pathologies présentant des symptômes similaires à l'AVC (« stroke mimics »), de définir l'étiologie de l'AVC en recherchant la présence d'un infarctus ou d'une hémorragie cérébrale mais aussi dorénavant d'évaluer le pronostic des patients à partir des données recueillies³⁹. Les progrès de l'imagerie ont considérablement modifié les modalités de ce diagnostic, permettant une intervention thérapeutique en urgence. A l'heure actuelle, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (aussi appelé CT-scan ou scanner par abus de langage) sont les deux techniques de diagnostic de références de l'AVC à la phase aiguë. De par sa forte sensibilité aux signes précoces d'ischémie cérébrale, la réalisation d'un examen IRM est privilégiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en cas de suspicion d'AVC. La HAS recommande également un protocole multiparamétrique, avec de très court temps d'acquisition, incluant une séquence de diffusion, une séquence FLAIR, une angiographie IRM et une séquence en écho de gradient. Ces recommandations sont souvent complétées par des séquences IRM additionnelles comme une IRM de perfusion dans les principaux centres de traitement des AVC.

Imagerie conventionnelle : la tomodensitométrie (TDM)

Sur le terrain, l'évaluation initiale de l'AVC se fait avant tout selon la disponibilité immédiate de la modalité d'imagerie et par sa capacité à fournir les informations critiques requises pour sélectionner le meilleur traitement possible. En cas d'inaccessibilité de l'IRM en urgence, la HAS convient de procéder à la réalisation d'une tomodensitométrie. De par sa capacité variable à mettre en évidence des signes précoces d'ischémie cérébrale, l'objectif premier d'un scanner cérébral sans injection de produit contraste est d'exclure le diagnostic de l'AVC hémorragique. A la phase aiguë, la tomodensitométrie détecte les signes d'hémorragies avec une sensibilité et une spécificité d'environ 100%⁴⁰ car les hémorragies cérébrales y apparaissent sous la forme d'hyperdensités, très facilement discernables. Si l'AVC hémorragique est confirmé, l'affinement de ce diagnostic se fait ensuite en fonction de la localisation des hémorragies : la présence de sang dans les citernes de la base et les sillons de la convexité permet le diagnostic d'hémorragie méningée et la présence dans le sang dans le parenchyme cérébral indique une hémorragie cérébrale. Les neurologues précisent le volume de l'hémorragie, sa localisation, ainsi que la présence éventuelle de sang dans les ventricules cérébraux pour la suite de la prise en charge.

En cas d'absence de foyer hémorragique, le diagnostic de confirmation de l'AVC ischémique peut être difficilement réalisable à partir d'une tomodensitométrie car il peut apparaître normal dans les premières heures d'une ischémie cérébrale. Le neurologue recherche alors avec attention des signes précoces d'ischémie : atténuation de la densité du putamen et du pallidum, perte subtile de la différenciation de la substance grise et de la substance blanche correspondant à une augmentation de la teneur en eau d'un œdème cytotoxique précoce,

effacement de la délimitation de l'insula et discret œdème se traduisant par l'effacement des sillons corticaux⁴¹⁻⁴³. Au niveau de l'artère cérébrale moyenne (ACM), de l'artère basilaire et des sinus veineux, un thrombus ou une embolie aiguë peuvent également se présenter sous la forme d'une hyperatténuation des vaisseaux. Cependant, la tomodensitométrie a une sensibilité significativement plus faible que l'IRM pour identifier un AVC ischémique, avec une sensibilité globale de 57 à 71% dans les premières 24 h, et de seulement 12% dans les 3 premières heures³⁹. La sensibilité de la TDM est très faible au niveau de la fosse postérieure et des infarctus dit profonds⁴⁴. La spécificité du scanner est toutefois très élevée (proche des 100%) en présence du cadre clinique correct et avec l'apparition des altérations parenchymateuses mentionnées ci-dessus³⁹. En dépit de ces délais, la TDM est à effectuer très précocement parce qu'un certain nombre d'infarctus cérébraux deviennent rapidement hémorragiques, compliquant un peu plus l'élaboration du diagnostic final. La tomodensitométrie a quand même l'avantage d'être en capacité d'évaluer ces risques de transformation hémorragique et donc d'émettre une contre-indication formelle à la réalisation d'une thrombolyse médicamenteuse en urgence. L'étendu de l'infarctus est évaluable au scanner en calculant le volume de la pénombre ischémique et des études ont montré que les infarctus étendus sont plus fortement susceptibles de présenter une hémorragie après un traitement thrombolytique^{45,46}. Un score rapide et fiable basé sur le scanner est utilisé en routine clinique pour évaluer le risque de transformation hémorragique encouru par le patient. Focalisé sur les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, l'Alberta Stroke Program Early CT Score⁴⁷ (score ASPECT) utilise un système de notation en 10 points. Il divise le territoire de l'artère cérébrale moyenne en 10 régions et soustrait un point pour chaque région présentant une hypodensité au scanner. Par exemple, un score normal (avec absence totale d'hypodensité des territoires de l'ACM) recevra un score de 10 et une hypodensité de tout le territoire de l'ACM aura un score de 0. Plus le score ASPECT est faible, plus la gravité de l'AVC est importante. Ils ont aussi un risque plus élevé d'hémorragie symptomatique et présentent donc un facteur de contre-indication à la thrombolyse médicamenteuse⁴⁸.

En résumé, la tomodensitométrie reste une modalité d'imagerie diagnostique répandue, efficace (notamment pour la détection des hémorragies) et facilement disponible dans les situations d'urgence. Néanmoins, étant moins sensible que l'IRM à la détection d'ischémie, les conclusions fondées sur les résultats de TDM sans contraste pendant la phase aiguë peuvent se révéler extrêmement subtiles et l'interprétation de l'examen doit se faire avec une extrême précaution.

Imagerie conventionnelle : l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique est considérée comme étant plus performante que la tomodensitométrie pour diagnostiquer l'AVC à la phase aiguë. En raison de sa sensibilité et de l'absence d'irradiation du patient, la HAS la recommande comme modalité de première intention en cas de suspicion d'AVC mais elle peut également être utilisée pour confirmer un diagnostic d'AVC après une TDM revenue négative. Dans une étude portant sur 252 patients présentant des symptômes d'accident vasculaire cérébral atypiques et des résultats négatifs

sur la tomodensitométrie cérébrale de diagnostic, la réalisation d'une IRM a permis d'identifier un infarctus chez 29 de ces patients⁴⁹. L'IRM permet d'aboutir à un diagnostic précoce et fiable par l'intermédiaire de différentes séquences :

- Séquence écho de gradient T2*

Les séquences en écho de gradient T2* sont très sensibles au produit de dégradation de l'hème de l'hémoglobine qui apparaissent sous la forme d'un franc hyposignal. Dans le cadre de l'imagerie diagnostic de l'AVC, une séquence T2* a pour fonction principale d'éliminer le diagnostic d'hémorragie cérébrale dans les 3 heures suivants les premiers symptômes. Comme pour la TDM, l'imagerie en pondération T2* détecte les hémorragies avec une sensibilité et spécificité proche de 100%⁵⁰. Ce type de séquences sert également à rechercher d'éventuels remaniements hémorragiques au sein d'une lésion ischémique, contraindication formelle à la thrombolyse. Dans certains cas, la séquence T2* peut aussi mettre en évidence une occlusion artérielle sous la forme d'un hyposignal linéaire intra-artériel (présence du thrombus par effet de susceptibilité magnétique)⁵¹.

- Séquence de diffusion (DWI, Diffusion-Weighted Imaging)

Le principal avantage de l'IRM sur la TDM se situe dans sa capacité à pouvoir effectuer une imagerie de diffusion. Cette séquence est considérée comme la meilleure méthode pour détecter l'infarctus et évaluer le volume du noyau ischémique, c'est-à-dire le volume cérébral qui a une très forte probabilité de se nécroser, même en cas de reperfusion immédiate. Une séquence pondérée en diffusion montre la zone en restriction de diffusion des molécules d'eau, reflet de la présence d'une lésion ischémique à la phase aigüe, sous la forme d'un hypersignal observable dès les premières minutes de l'AVC^{39,46,52}. Cette zone est caractérisée par un coefficient de diffusion apparent (ADC) diminué sur les cartes paramétriques issues de l'acquisition. L'origine de cette chute de l'ADC est expliquée par le fait que l'occlusion artérielle induit dans le territoire associé l'apparition d'un œdème cytotoxique, qui correspond à un gonflement des cellules, réduisant l'espace extracellulaire et générant une restriction de diffusion de l'eau libre à l'extérieur des cellules. Il est largement accepté que ces anomalies de diffusion caractérisées par des chutes locales d'ADC sont des signes de lésions irréversibles et représente le meilleur marqueur du noyau ischémique. Un seuil de coefficient de diffusion apparent entre 600 et 625 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ est un paramètre assez robuste pour délimiter le noyau ischémique⁵³. Mais il existe des exceptions à ce concept d'irréversibilité de la lésion observée en imagerie de diffusion : les anomalies cérébrales observées en DWI peuvent être parfois partiellement réversibles si une reperfusion précoce et efficace (spontanée ou thérapeutique) est obtenue notamment dans les 3 h suivant l'occlusion artérielle^{54,55}. Cependant, une inversion importante et permanente de la DWI chez les patients victimes d'un AVC aigu subissant un traitement de reperfusion reste cependant rare et probablement non cliniquement pertinent⁵⁴.

- Séquence FLAIR

En supprimant le signal provenant de l'eau libre tel que le liquide cébrospinal, la séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) met en évidence les phénomènes d'inflammation tissulaire par la présence d'un hypersignal. Cette séquence montre un œdème intracellulaire en hypersignal dans un délai compris entre les premières minutes et les 12 heures suivants l'apparition d'un AVC ischémique⁵⁶. La variabilité inter-individuelle de ce délai est importante car il dépend de nombreux paramètres propres au patient et à la présentation de sa pathologie ischémique. En l'associant à une imagerie de diffusion positive et un score NIHSS > 9, une séquence FLAIR se révélant négative permet de déterminer avec certitude que l'heure d'apparition d'un AVC étendu supratentorielle est inférieure à 6h⁵⁷. De plus, une étude multicentrique⁵⁸ s'intéressant aux IRM de patients effectuées dans les 12 heures après le début des symptômes et présentant une diffusion positive montre que seulement 17 % des patients avec un FLAIR négatif présentaient une occlusion supérieure à 4 h 30. La séquence FLAIR apparaît donc comme une séquence indispensable à la prise de décision d'intervention thérapeutique dans le cas où l'heure d'apparition des symptômes est inconnue (cas de l'AVC du réveil, soit 25 à 30 % des cas en France).

- Angiographie par résonance magnétique (ARM)

Par suppression du signal des tissus stationnaires, l'angiographie par résonance magnétique permet de mettre en évidence l'ensemble de l'architecture cérébrovasculaire. Cette imagerie permet de détecter rapidement l'existence d'une occlusion ou d'une sténose artérielle. On distingue principalement deux techniques différentes pour produire une ARM lors d'une imagerie diagnostique de l'AVC :

- L'imagerie en temps de vol (TOF) optimise des séquences d'écho de gradient 3D compensés en flux pour privilégier le signal vasculaire circulant par rapport aux tissus fixes environnants par phénomène d'entrée de coupe. Les artères circulantes apparaissent en hypersignal là où les zones de perte de signal correspondent à une occlusion ou à un ralentissement important des flux. Cette technique est utilisée principalement pour l'étude du polygone de Willis.
- L'ARM avec injection de produit de contraste utilise un rehaussement du signal intraluminal produit par un bolus de produit de contraste (gadolinium) associé à une imagerie en écho de gradient 3D permettant d'évaluer la perméabilité des vaisseaux et une reconstruction de l'arbre vasculaire allant des troncs supra-aortiques aux principales artères intracérébrales.

Le second objectif de l'ARM est d'évaluer la vascularisation collatérale du patient. Une bonne circulation collatérale par l'intermédiaire de la présence d'un cercle de Willis complet ou d'anastomoses leptoméningés sont des marqueurs facilement identifiable, fiable et favorable à une bonne récupération du patient^{59,60}. La présence de bonnes collatérales réduit la taille de la pénombre, réduit le risque de remaniements hémorragiques, prolonge la fenêtre d'intervention thérapeutique et ralentit l'évolution nécrotique des tissus^{61,62,60}.

Imagerie additionnelle : l'importance de l'imagerie de perfusion

Comme présenté dans la section 2.4, l'imagerie de perfusion cérébrale nous informe sur l'état de la microcirculation capillaire du parenchyme cérébral. Elle apporte des informations complémentaires aux séquences conventionnelles dans le cadre de l'imagerie diagnostique de l'AVC ischémique. L'imagerie de perfusion peut être rendue possible par différentes méthodes mais la technique de perfusion la plus couramment utilisée est l'imagerie de perfusion par injection de produit de contraste. Malgré quelques différences, son principe de fonctionnement général, commun à l'IRM et au CT-scanner, et les principaux paramètres de perfusion extraits ont été présentés dans la section 2.4. Nous nous intéressons maintenant plus en détails aux effets physiopathologiques de l'AVC ischémique et comment les paramètres de perfusion permettent de les évaluer.

Les effets physiopathologiques de l'AVC ischémique sur le cerveau peuvent être schématiquement représentés par trois volumes cérébraux distincts (Figure 13) : le noyau, la pénombre et l'oligémie bénigne. Le noyau ischémique représente une zone centrale du territoire artériel cérébral dont le tissu présente une lésion irréversible consécutif au thrombus, même en cas de recanalisation rapide de l'artère occluse. Le centre de ce noyau constitue généralement le foyer de l'occlusion artérielle. Situé sur le pourtour du noyau, la zone de pénombre ischémique est composée du tissu cérébral viable dont l'activité électrique a été momentanément suspendue par diminution ou interruption de la perfusion artérielle. Son intégrité structurelle est maintenue et sa fonctionnalité peut être récupérée par recanalisation rapide de l'artère occluse. Le volume périphérique extérieur à la pénombre ischémique constitue la zone d'oligémie. Elle représente la zone d'hypovascularisation pathologique dans laquelle le CBF est diminué mais la fonction et l'intégrité neuronale sont maintenues.

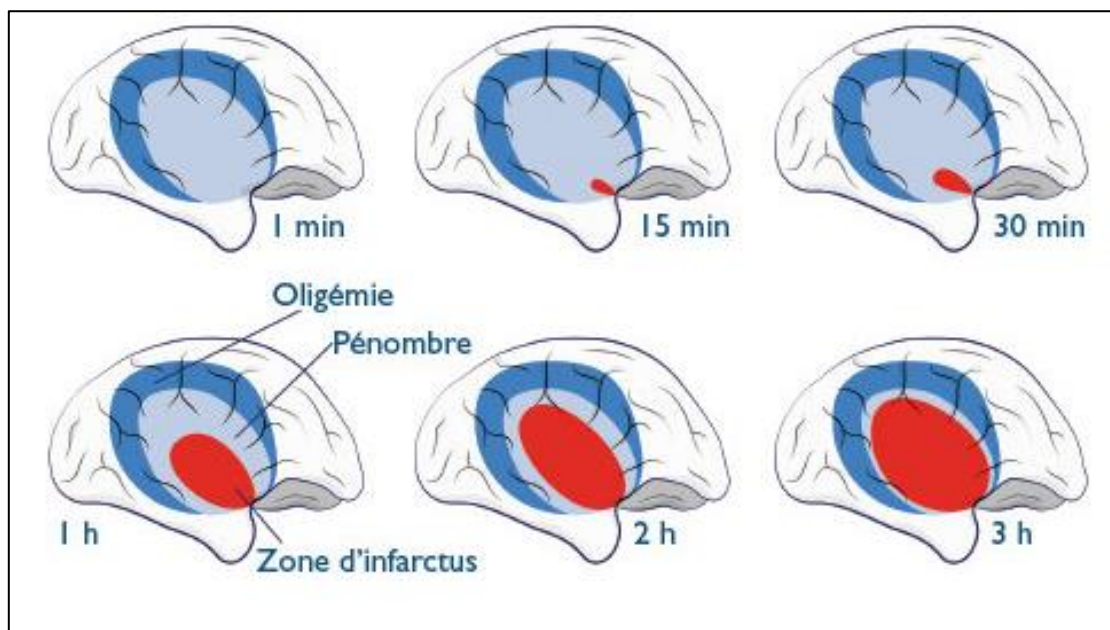


Figure 13 : L'évolution temporelle de l'ischémie cérébrale (Illustration issue de la Revue Médicale Suisse⁶³) avec en rouge le noyau ischémique, en bleu clair la pénombre et en bleu foncé la zone d'oligémie

Que ce soit en IRM ou en CT-scanner, plusieurs paramètres de perfusion ont été suggérés pour l'évaluation du noyau et de la pénombre ischémique^{58,64-66}. Cela inclut l'imagerie de diffusion IRM pour l'évaluation du noyau et plusieurs cartes paramétriques de perfusion CT et IRM, telles que :

- des temps de circulation (MTT, Tmax ou TTP) mesurés en secondes
- la quantité totale de sang dans le lit vasculaire (CBV) mesurée en ml/100 g de tissus.
- le taux global de distribution du sang par unité de temps (CBF) mesuré en ml /100 g de tissus/ min (calculé par multiplication du CBF et du MTT)

L'AVC ischémique est associé à une diminution du débit sanguin cérébral (CBF) distale de l'occlusion artérielle, qui peut être partiellement compensée par différents mécanismes physiologiques comme la vasodilatation et la circulation collatérale. On observe également une augmentation consécutive des temps de circulation, mesurés par l'intermédiaire de temps d'arrivée artérielle ou de temps de transit (comme le MTT, Tmax, TTP) et un volume total de sang maintenu, voir augmenté (CBV)^{39,67}. En dessous d'un seuil normal du CBF (environ 55 ml / 100 g de tissu/min), les mécanismes d'autorégulation peuvent atteindre un maintien (ou une élévation) des volumes sanguins, ce qui a pour effet de maintenir en vie les cellules neuronales (zone de pénombre). Au fil du temps, lorsque le seuil ischémique critique de CBF est dépassé (environ 15 à 20 ml / 100 g / min), les déficits fonctionnels apparaissent et l'évolution de l'extension du noyau ischémique débute progressivement sauf en cas de restauration rapide du débit artériel par reperméabilisation de l'artère occluse^{39,67}. Ce taux de progression dépend fortement du statut des collatérales artérielles de l'individu

Le CT-scanner ne permettant pas de réaliser d'imagerie de diffusion, plusieurs paramètres ont également été suggérés pour définir le noyau ischémique à partir d'un CT-scanner de perfusion, comme :

- la diminution du CBF (réduction du CBF supérieure à 30-45% du CBF normal)^{68,69}
- la diminution du CBV (inférieure à 2-2,5 mL/100 g de tissus)^{70,71}
- une augmentation du MTT (au-dessus de 8,3 s)⁷⁰

Il y a encore un débat concernant le choix du paramètre optimal de CT-perfusion pour définir le noyau ischémique entre la diminution du CBV et celle du CBF. Il semblerait que la réduction du CBF supérieure à 30% soit la plus corrélée avec les résultats du DWI^{72,73}.

En ce qui concerne la pénombre ischémique, les paramètres et seuils de perfusion IRM et CT suggérés les plus couramment sont :

- l'augmentation du Tmax (Tmax supérieur à 6,5s pour l'IRM et Tmax-CTP supérieur à 5,5 s)⁷²
- l'augmentation du MTT (supérieur à 6 à 12-13s ou une variation supérieure à 145-249% entre le MTT ipsilatéral et controlatéral)^{29,68,70}
- la diminution du CBF (variation supérieur à 66% entre le CBF ipsilatéral et controlatéral ou CBF inférieur à ~28 mL/100 g de tissus/min)^{30,68,73}

Le Tmax est le paramètre le plus fréquemment utilisé pour deux raisons : un Tmax supérieur à 6 secondes fournit une estimation raisonnable de l'infarctus final chez les patients sans reperfusion⁷⁴ et ce paramètre possède les valeurs les plus concordantes entre la perfusion CT et la perfusion IRM⁷⁵.

Cependant, il n'existe pas de paramètres de perfusion clinique, ni de seuil de perfusion entièrement validé à l'heure actuelle car aucun n'est en capacité de différencier avec 100% de sensibilité et de spécificité le noyau, de la pénombre et de l'oligémie bénigne.^{58,64-66,76}

La combinaison de l'imagerie de perfusion et de l'imagerie de diffusion présente un réel intérêt pour la décision d'intervention thérapeutique de l'AVC ischémique. La soustraction du volume du noyau ischémique (observé en imagerie de diffusion) au volume hypoperfusé (observé en imagerie de perfusion) correspond à la zone de pénombre ischémique. Ce volume aussi appelé « mismatch » est donc un marqueur de la présence d'un volume pertinent de tissu cérébral à sauver par reperfusion. Un ratio de mismatch (MMR) peut également être défini à partir du volume du noyau ischémique et du volume de déficit de perfusion établis par l'imagerie. Ce MMR a été introduit pour la première fois dans l'étude DEFUSE (Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution) pour identifier les patients avec une plus grande réponse à la reperfusion sur la base de paramètres d'imagerie. Ces patients présentaient un MMR d'au moins 1,2 et un volume de pénombre minimal de 10 mL, en plus d'un volume maximal de noyau ischémique et de tissu gravement hypoperfusé (volumes < 100 mL de lésions DWI et de Tmax ≥ 8s)⁷⁷. L'étude DEFUSE 2 a permis d'affiner ces paramètres. Les patients susceptibles de présenter un bon pronostic en sortie de traitement endovasculaire présentaient les paramètres suivants: MMR > 1,8, pénombre ischémique > 15 mL, volume DWI < 70 ml et avec un volume < 100 ml de Tmax > 10s⁷⁸. Ces études multicentriques ont montré l'importance de ce mismatch entre les résultats de l'IRM de diffusion et de perfusion pour la prise en charge des AVC ischémiques.

Par ailleurs, un mismatch nul ou négatif apporte aussi des informations importantes³⁹. Lorsqu'aucun mismatch (volume hypoperfusé PWI = volume du noyau ischémique DWI) ne peut être observé dans les AVC des gros troncs, l'AVC est considéré comme constitué, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par une atteinte définitive du tissu cérébral, mais cela indique aussi que la circulation collatérale empêche la poursuite de la croissance du noyau ischémique. Un mismatch inversé (volume hypoperfusé PWI < volume du noyau ischémique DWI) peut être observé au début de la phase de reperfusion des gros vaisseaux ou dans les infarctus lacunaires. Des lésions observables en diffusion sans anomalies de perfusions peuvent être observées dans les accidents ischémiques transitoires et des petites occlusions d'artères distales (corticale ou perforante). A l'inverse, une imagerie de diffusion négative, avec soit des anomalies de perfusion, soit des cartes de perfusion normales peuvent être observées dans le cas de migraines, de syndromes cérébraux de vasoconstriction réversible, de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et d'accidents ischémiques transitoires.

Pour toutes ces raisons, l'imagerie de perfusion améliore le pronostic de l'AVC ischémique aigu et permet l'identification des patients avec des cibles de traitement bien au-delà des fenêtres de temps conventionnelles. L'imagerie de perfusion permet donc aux cliniciens d'adapter cette décision en fonction de l'état de perfusion et des tissus du cerveau d'un patient à l'échelle individuelle.

Traitement

L'association de la thrombolyse et de la thrombectomie est le traitement de référence depuis 2015 en cas d'infarctus cérébral avec occlusion d'une artère proximale (terminaison de l'artère carotide interne, segment M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne - artère sylvienne - ou tronc basilaire). Cette stratégie d'intervention offre les meilleures chances de récupération.

La thrombolyse intraveineuse est le traitement de première intention d'un infarctus cérébral, consistant en l'administration par voie veineuse d'une molécule nommée rtPA (pour recombinant tissue Plasminogen Activator ou "activateur tissulaire du plasminogène recombinant"), capable de dissoudre le caillot sanguin obstruant l'artère. Ce traitement doit être administré dans les 4 heures et demie suivant l'AVC, le plus tôt étant le mieux. Il augmente de 30% le nombre de patients guéris ou ne présentant que des séquelles minimales. Il comporte néanmoins un risque d'hémorragie cérébrale et son utilisation doit donc se faire dans des conditions rigoureuses. La fenêtre thérapeutique étant étroite, le nombre de patients pouvant recevoir ce traitement est faible : environ 10 à 15% des patients admis dans la plupart des UNV.

La thrombectomie mécanique consiste à introduire un cathéter via l'artère fémorale et à le remonter jusqu'à l'artère obstruée dans le cerveau. Un guide à l'extrémité du cathéter perce le caillot et s'y accroche de façon à pouvoir le tracter. Une aspiration facilite ce remorquage qui permet d'extraire le caillot de l'organisme. La thrombectomie doit être effectuée dans les 6 heures suivant l'AVC. Des données suggèrent cependant que, sous certaines conditions, elle pourrait encore présenter un bénéfice jusqu'à 24h après l'AVC.

L'AVC ischémique bénéficie de traitements étiologiques à condition qu'il soit pris en charge dans les heures suivant l'apparition des premiers symptômes cliniques (limites des 4h30). La thrombolyse par intraveineuse reste le traitement principal de l'AVC ischémique mais n'est pas toujours efficace et doit être complété par une thrombolyse intra-artérielle ou une thrombectomie mécanique (60% des cas, AVC d'un gros tronc artériel). Cette dernière technique consiste à retirer le caillot sanguin par voie endovasculaire chez des patients présentant une occlusion vasculaire dans les artères cérébrales de plus gros calibre et ne peut être réalisée que dans certaines unités neurovasculaires équipées d'une salle d'angiographie et de personnels formés à la thrombectomie.

Contrairement aux AVC ischémiques qui ont bénéficié de progrès considérables dans leur prise en charge, le traitement des hémorragies cérébrales se limite à un traitement symptomatique. Plusieurs pistes thérapeutiques - médicamenteuses à visée hémostatique

(transfusion de plaquette), chirurgicales (évacuation de l'hématome par microchirurgie radioguidée) ou neurofonctionnelles (hypothermie induite) - ont été explorées, mais ont toutes échouées à ce jour. S'il n'existe aucun traitement spécifique pour limiter l'expansion de l'hémorragie, les objectifs du traitement sont d'obtenir un contrôle strict de la tension artérielle pour éviter une nouvelle hémorragie et de prévenir d'autres complications. Par opposition à la notion d'urgence absolue des différentes thérapeutiques de l'AVC ischémique, la prise en charge de l'AVC hémorragique est généralement administrée dans un laps de temps plus tardifs (6 à 10h après l'apparition des premiers symptômes) et ce durant les premiers jours. La prise en charge de l'AVC hémorragique peut correspondre à ce titre à une urgence moindre relativement à la prise en charge de l'AVC ischémiques d'un gros tronc artériel.

Du fait des traitements symptomatiques limités de l'AVC hémorragique et de par l'importance de la rapidité de prise en charge de l'AVC ischémique, nous nous concentrerons uniquement sur la prise en charge de l'AVC ischémique dans la suite de ce manuscrit de thèse.

3.2. Les limitations du modèle de prise en charge actuel

Le principal problème du modèle actuel de prise en charge des AVC concerne la durée des délais entre la prise en charge initiale du patient et le début du traitement. La longueur de ce délai est une conséquence directe du fait que le diagnostic formel de l'AVC ne soit réalisable que lorsque le patient arrive à l'hôpital. En effet, pour éviter l'engorgement des services de neuroradiologie interventionnelle, le protocole de triage pré-hospitalier en cas de suspicion d'AVC consiste à transporter le patient une première fois vers le centre hospitalier le plus proche muni d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou d'un CT-scan. Une fois le diagnostic établi, le patient peut être amené à être transporté à nouveau si le centre d'accueil diagnostique n'est pas équipé d'une unité capable de prendre en charge le patient. En fonction de l'étiologie hémorragique ou ischémique de son AVC, il est acheminé soit vers le service de neurologie/neurochirurgie, soit le service de neuroradiologie interventionnelle le plus proche. Ce double transfert du patient augmente fatalement son délai d'acheminement avant traitement et peut avoir de grave répercussion sur son pronostic fonctionnel et vital. Selon une étude réalisée en région Occitanie⁷⁹, 48 % des patients effectuent ce double transfert comprenant un arrêt intermédiaire pour diagnostic. Le délai moyen entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et le début de la thrombectomie pour des patients adressés directement vers l'UNV est de 215 minutes. Ce temps monte à 315 min (à comparer aux 270 min / 4h30 maximales préconisées par la HAS) lorsque le patient effectue un arrêt intermédiaire pour diagnostic. Avec un taux de mortalité neuronale de 2 millions de neurones par minutes supplémentaires avant la reperfusion cérébrale⁸⁰, ce problème de délai met en évidence le besoin urgent d'optimisation de l'adressage pré-hospitalier des AVC à la phase aigüe.

3.3. La recherche d'optimisation de la prise en charge pré-hospitalière

La création d'un dispositif médical de diagnostic extrahospitalier des AVC apparait comme une solution providentielle pour répondre à l'ensemble de ces problèmes. Pour être optimal, ce dispositif diagnostique de l'AVC se doit d'être fiable, rapide d'utilisation et transportable par les services d'urgences pour être déployé directement sur le lieu d'intervention et supprimer ainsi le double transport du patient. Un tel dispositif pourrait révolutionner le modèle de prise en charge de l'AVC à la phase aiguë. On peut raisonnablement imaginer qu'en réduisant le temps de prise en charge, on augmenterait le nombre de chances d'issue positive et réduirait drastiquement l'occurrence de séquelles graves. Cette mécanique pourrait avoir un très fort impact socio-économique (diminution du nombre de transports de patients par les SMUR, désengorgement des services d'hospitalisation de longue durée, réduction des coûts de prise en charge post-AVC par la Sécurité Sociale, etc.)

La recherche de cette solution a donné lieu à de nombreux projets de recherche :

- Les scores cliniques

Un grand nombre de scores cliniques ont été développés pour distinguer l'ischémie de l'hémorragie au chevet de patients victimes d'un AVC aigu. Les plus couramment utilisés incluent le score hospitalier de Guy⁸¹, le score de Besson⁸², le score d'accident vasculaire cérébral grec⁸³, et le score d'accident vasculaire cérébral de Siriraj⁸⁴. Bien que ces scores soient bien moins précis que l'imagerie cérébrale, ils ont l'avantage d'être simples d'utilisation, peu coûteux et donc pratique notamment pour les pays à revenu faible et intermédiaire. Cependant, devant la faiblesse de plusieurs études pour évaluer l'efficacité respective de ces scores, une méta-analyse⁸⁵ a été effectuée à partir d'une recherche documentaire portant sur 115 articles. Cette étude est parvenue à la même conclusion pour l'ensemble des scores cliniques : ils ne sont pas suffisamment précis pour justifier leur utilisation en routine clinique pour le diagnostic clinique de l'AVC.

- Le scanner embarqué



Figure 14 : L'ambulance du projet STEMO. A droite de l'image, le scanner encéphalique embarqué à l'intérieur de l'ambulance.

Réalisée de 2011 à 2013 à Berlin, l'expérience du STEMO (*Stroke Emergency Mobile*, Figure 14) consistait à embarquer dans une ambulance un scanner, un laboratoire d'analyses médicales et une équipe « AVC préhospitalière ». L'objectif principal de cette étude menée sur plus de 6000 patients était de déterminer si cette ambulance spécialisée réduisait les délais entre l'alerte et la thrombolyse. Si l'AVC ischémique était confirmé et les contre-indications exclues au sein de l'ambulance, la thrombolyse débutait avant le transport à l'hôpital. Les résultats montrent que l'utilisation d'une thrombolyse au sein de l'ambulance a permis une réduction significative du délai de 25 minutes (IC 95%, 20-29 ; $p < 10^{-3}$) avant traitement pour les patients prise en charge par le STEMO en rapport aux soins intra-hospitaliers habituels, sans pour autant augmenter l'apparition d'effets indésirables. Malheureusement, l'essai n'était pas suffisamment puissant pour évaluer l'apport du STEMO sur le pronostic des patients mais surtout, l'étude n'a pas porté sur l'apport du STEMO sur la réduction du délai entre l'alerte et la recanalisation artérielle consécutive à la thrombectomie mécanique. La principale limitation de ce système reste son coût : l'équipe AVC préhospitalière est composée d'un neurologue, d'un urgentiste et d'un manipulateur en électroradiologie par ambulance et le véhicule présenté en lui-même dans l'étude coûte à lui seul 1 million d'euros. Dans l'attente d'une analyse coût-efficacité par des experts indépendants, il semble raisonnable de penser que ce mode de fonctionnement ne semble envisageable que dans les pays à fort développement économique.

- Les micro-ondes

Le StrokeFinder (Figure 15) est un appareil de diagnostic en cours de développement par la société Medfield Diagnostics. Ce casque à micro-ondes assure la détection d'un volume de sang intracrânien provoqué par un AVC hémorragique grâce à l'importante différence relative des propriétés diélectriques entre le sang et le tissu cérébral. Le casque prototype est composé de 12 antennes émettrices et réceptrices montées dans une configuration entourant l'ensemble du crâne. Les données sont acquises en utilisant toutes les combinaisons d'antennes possibles en tant qu'émetteur et récepteur. La détection de l'AVC se fait par un classificateur basé sur les données mesurées et un ensemble de données d'apprentissage provenant de patients AVC avec un diagnostic préalablement établi. Dans l'objectif d'identifier et de séparer les patients victimes d'un AVC hémorragique des sujets sains et des patients ayant subi un AVC ischémique, le classificateur a été entraîné pour déterminer un seuil de mesure qui sépare les différents groupes. Selon les résultats de cette seconde étude⁸⁶, lorsque le casque offre une excellente sensibilité pour l'AVC hémorragique (99,9 %), la sensibilité pour l'AVC ischémique tombe à 30 %. Pour un taux de 90 % de sensibilité de l'AVC hémorragique, il classe correctement 2 AVC ischémiques sur 3. Malgré son excellente sensibilité aux AVC hémorragiques, ce casque semble dans l'incapacité de diagnostiquer positivement l'AVC ischémique.



Figure 15 : Le StrokeFinder

- La bioimpédance

Le Cerebrotech Visor est une technologie non invasive d'évaluation de l'indice de sévérité de l'AVC développée par Cerebrotech Medical Systems. Cette visière détecte des variations de l'impédance électrique des fluides cérébraux au sein de l'encéphale. Pour se faire, le dispositif transmet une gamme d'ondes radioélectriques de faible énergie de chaque côté de l'arrière du crâne en direction d'un récepteur frontal. Le principe de fonctionnement est le suivant : les ondes radioélectriques réagissent différemment lorsqu'elles traversent un tissu en fonction de leurs fréquences, de la composition du tissu traversé et de ces propriétés fluidiques intrinsèques. Pour une fréquence donnée, cette particularité permet d'aboutir à une signature unique en fonction de la pathologie cérébrale, en exploitant les altérations des propriétés des tissus résultant de modifications des fluides et des électrolytes. Par exemple, dans une région du cerveau impactée par une occlusion d'un gros tronc artériel, le débit en sang diminue en aval de l'occlusion et la formation d'un œdème va venir modifier considérablement la distribution des fluides et des électrolytes entre les espaces intracellulaire et extracellulaire. L'ensemble de ces altérations entraînent une modification de la bioimpédance du tissu. Étant donné que les AVC sont quasiment toujours localisés à un hémisphère, une occlusion d'un gros tronc artériel induit une asymétrie interhémisphérique de la bioimpédance cérébrale. Plus les changements de fluide et d'électrolyte dans la région cérébrale touchée sont importants, plus l'étendue de l'AVC est étendue, et plus l'asymétrie de bioimpédance est importante. Les valeurs de bioimpédance pour chacun des spectres de

fréquences gauche et droite sont analysées avec un algorithme propriétaire pour le ramener à un résultat final unique défini par les auteurs comme une « asymétrie de bioimpédance moyenne ». L'ensemble de l'acquisition est la plus rapide des méthodes présentées dans ce chapitre : l'enregistrement des données et l'obtention des résultats de classification dure seulement 30 s par patient.

Une étude clinique a été réalisée pour évaluer la précision de l'appareil sur 248 sujets répartis dans trois cohortes : 41 sujets présentant des symptômes d'AVC aigu, 79 sujets sains et 128 patients présentant une grande variété de pathologies cérébrales. Le dispositif a permis de différencier les accidents vasculaires cérébraux sévères des accidents vasculaires cérébraux mineurs avec une sensibilité de 93 % (IC à 95 % de 83 à 98), une spécificité de 92% (IC de 95 % de 75 à 99) et une aire sous la courbe de 0,93 (IC à 95 % de 0,85 à 0,97). Le dispositif était capable de différencier les accidents vasculaires cérébraux graves de tous les autres sujets avec une sensibilité de 93% (IC à 95 % de 83 à 98), une spécificité de 87% (IC de 95 % à 81 à 92) et une aire sous la courbe de 0,95 (IC de 95 % de 0,89 à 0,96). La technologie de bioimpédance a donc le potentiel pour mieux orienter les patients souffrant d'un AVC sévère mais de par son principe même de fonctionnement, il n'est pas en mesure de différencier un AVC ischémique d'un AVC hémorragique.



Figure 16 : Le Cerebrotech Visor

- Les ultrasons

La société Neuralanalytics a commercialisé un échographe neurovasculaire non-invasif : le système Lucid™ (Figure 17). Il a la particularité d'être assisté par ordinateur pour optimiser le placement de ces sondes dans le but d'obtenir un signal maximal de la zone d'intérêt étudiée. En mesurant simultanément la vitesse et la direction du flux sanguin, ce dispositif transportable permet de visualiser la forme d'onde du flux sanguin des principales artères intracrâniennes en se basant sur le principe du Doppler transcrânien.



Figure 17 : Le système Lucid

Une étude clinique⁸⁷ a été réalisée pour évaluer la fréquence de forme d'ondes anormales sur 190 sujets dont 48 patients présentant une occlusion visible à l'angiographie. A partir d'une observation de la forme d'onde du flux sanguin au niveau du segment M2 de l'ACM, le Doppler transcrânien a montré une forme d'onde anormale chez 66,7 % des cas d'occlusions proximales de l'ACI, chez 88,9 % des cas d'occlusions distales de l'ACI et chez 100 % des sujets présentant une occlusion de l'ACM. Dans le même temps, le Doppler transcrânien n'a montré une forme d'onde anormale que chez 2,7 % des sujets ne présentant pas d'occlusions visible en angiographie. Malgré ces résultats intéressants, la principale limitation de l'échographie diagnostique concerne l'incapacité des ultrasons à franchir l'os. Pour tenter de surmonter ce problème, la sonde utilisée pour effectuer un Doppler transcrânien doit être placée sur différentes « fenêtres acoustiques » en fonction de l'artère cérébrale à visualiser. Ces fenêtres acoustiques sont des zones spécifiques du crâne où la couverture osseuse est soit inexistante, soit très fine. En raison de nombreux facteurs, une partie de la population présentent cependant des fenêtres acoustiques insuffisantes pour être exploitées. Selon une revue d'études⁸⁸, environ 5 à 37 % de la population présenteraient un signal Doppler inexploitable en raison d'une fenêtre acoustique temporelle insuffisante. Ce problème de variabilité de fenêtre acoustique explique en partie la non utilisation de l'échographie en routine clinique dans le cadre du diagnostic pré-hospitalier de l'AVC ischémique.

A travers chacun de ces projets de recherche, nous venons de voir l'ensemble des solutions proposées par la communauté scientifique pour parvenir à diagnostiquer l'AVC en phase pré-hospitalière. Malgré ces nombreuses avancées technologiques et au regard de leurs limitations respectives, aucun de ces dispositifs transportables ne semblent en capacité de réaliser un diagnostic différentiel rapide avec une sensibilité et spécificité suffisante pour parvenir à amener directement le patient de son point de prise en charge vers son lieu de traitement, sans passer par un centre de diagnostic intermédiaire.

4. Objectif de la thèse : un système « enregistrement-stimulation »

Financé en partie par un contrat CIFRE en partenariat avec l'Association de Recherche en Neuroimagerie de Gui De Chauliac (ARNGDC), l'objectif principal du projet EleVANT était d'établir une preuve de concept sur le développement d'une méthodologie permettant d'aboutir à l'évaluation diagnostique de l'AVC ischémique à la phase aigüe.

Pour répondre à cet objectif, nous avons axé notre stratégie sur un système conjoint d'enregistrement et de stimulation. Le principe théorique de cette méthodologie est simple : il consiste à mettre en place une stimulation standardisée dont les effets seraient à la fois dépendants de l'état perfusionnel du tissu et en capacité d'être enregistrés par un système d'acquisition. A la lecture de travaux portant sur un appareil de détection du statut neurovasculaire de patients présentant un AVC constitué⁸⁹, notre choix de méthodologie s'est orienté vers l'utilisation en parallèle de la spectroscopie proche infrarouge (NIRS) et de la stimulation électrique à courant continu (tDCS). Après un an d'investigation, nous en avons conclu que la stimulation transcrânienne à courant continu n'était pas une stimulation appropriée à la détection précoce d'AVC à la phase aigüe. Ce travail sera résumé dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

Suite à ce constat, nous avons cherché une nouvelle modalité de stimulation par l'intermédiaire de recherches bibliographiques. L'objectif de ma thèse s'est ensuite affiné pour se concentrer sur la mise en place et l'évaluation d'une méthodologie de mesure indirecte de la perfusion cérébrale par NIRS-hypercapnie.

A notre connaissance, il n'existait pas de publications étudiant l'impact d'une stimulation hypercapnique fixée sur le signal NIRS moyen d'une cohorte de sujets témoins. Nous avons premièrement défini un protocole expérimental NIRS-hypercapnie présenté dans le chapitre 4 pour obtenir les données brutes d'une cohorte de témoins et pouvoir analyser le signal moyen en résultant. Ce travail a consisté essentiellement à la mise au point de l'intégration de ce protocole au sein du service et au développement d'un script Matlab pour l'enregistrement de données de monitoring.

Les données issues de ce protocole ont permis d'estimer la variabilité inter-individuelle (à l'échelle du groupe) et intra-individuelle (canaux frontaux gauche et droit pour un même sujet). Le signal moyen de la cohorte en réponse à cette stimulation hypercapnique a également servi de base de réflexion à la définition de modèles d'identifications paramétriques dans l'objectif d'extraire des paramètres quantitatifs pour la caractérisation du signal. Les différents modèles d'identification retenues avec les équations qui les composent et les paramètres qu'il fournissent sont introduit dans le chapitre 5.

Dans le cadre de la validation de ces méthodes en routine clinique, nous souhaitons réaliser une étude prospective sur des patients présentant un AVC ischémique à la phase aigüe. La comparaison des résultats obtenus sur cette cohorte avec les sujets sains aurait permis d'évaluer la sensibilité et la spécificité des paramètres de modèles pour la détection de l'AVC

ischémique à la phase aigüe. Malheureusement, le protocole rédigé pour réaliser ces expériences sur patients n'a pas pu être soumis à temps à un CPP (Comité de Protection des Personnes) en raison d'un encombrement momentanée du département « Direction de la Recherche Clinique » du CHU. En revanche, nous avons pu réaliser les analyses de dispersion et de latéralité des paramètres issus pour chaque modèle sur les témoins, avant d'évaluer de manière globale la qualité, les avantages et les limitations de ces différents modèles. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 6.

Les limitations du modèle de prise en charge actuelle et la présentation de différents travaux de recherche précédemment citées dans la première partie du manuscrit mettent en lumière le besoin d'évaluation diagnostic positif pré-hospitalier de l'AVC ischémique. Apporter les bases qui permettrait d'aboutir à une perspective de preuve de concept du diagnostic de l'AVC ischémique par NIRS-hypercapnie constitue l'objectif même de cette thèse.

Chapitre 2 :

Systeme conjoint d'enregistrement et de stimulation portatif

Nous avons choisi d'orienter notre recherche sur un système d'enregistrement-stimulation. Pour rappel, notre objectif est de parvenir à évaluer l'état de latéralisation de la perfusion de l'ensemble des tissus cérébraux dans un contexte d'urgence clinique à l'aide d'un dispositif portatif. Les différentes modalités d'acquisition exposées dans ce chapitre vont nous permettre d'assurer une vue d'ensemble de la littérature sur les systèmes conjoints d'enregistrement et de stimulation. L'objectif de ce chapitre est de définir les principes théoriques des différentes techniques, les avantages et limitations de ces méthodes ainsi que leurs applications cliniques.

1. Système d'enregistrement : la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS)

1.1. Rappel sur le rayonnement électromagnétique

Avant de parler de spectroscopie, il est important de rappeler les bases physiques du rayonnement électromagnétique et de ses interactions avec la matière. Le rayonnement électromagnétique correspond à l'ensemble des radiations émises par une source d'énergie. Selon le concept physique de la « dualité onde-corpuscule », ces rayonnements peuvent être observables soit sous la forme de corpuscules (photon, électron, etc.), soit sous la forme d'ondes électromagnétiques. Une onde électromagnétique est un type d'onde ayant la particularité de posséder un champ électrique et un champ magnétique, perpendiculaire l'un à l'autre (Figure 18). Une onde électromagnétique est caractérisée par plusieurs grandeurs physiques en rapport avec sa périodicité :

- la longueur d'onde (λ) caractérise la longueur en mètre d'un cycle de l'onde.
- la période T représente la durée en seconde d'un cycle de l'onde.
- la fréquence ν , exprimée en Hertz, correspond au nombre de cycle par seconde.

Dans un milieu homogène et isotrope, la longueur d'onde et la fréquence sont liées entre elles par la relation suivante :

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$

avec ν la fréquence de l'onde, c la célérité de l'onde dans le vide et λ la longueur d'onde. c vaut 3.10^8 m.s^{-1} dans le vide.

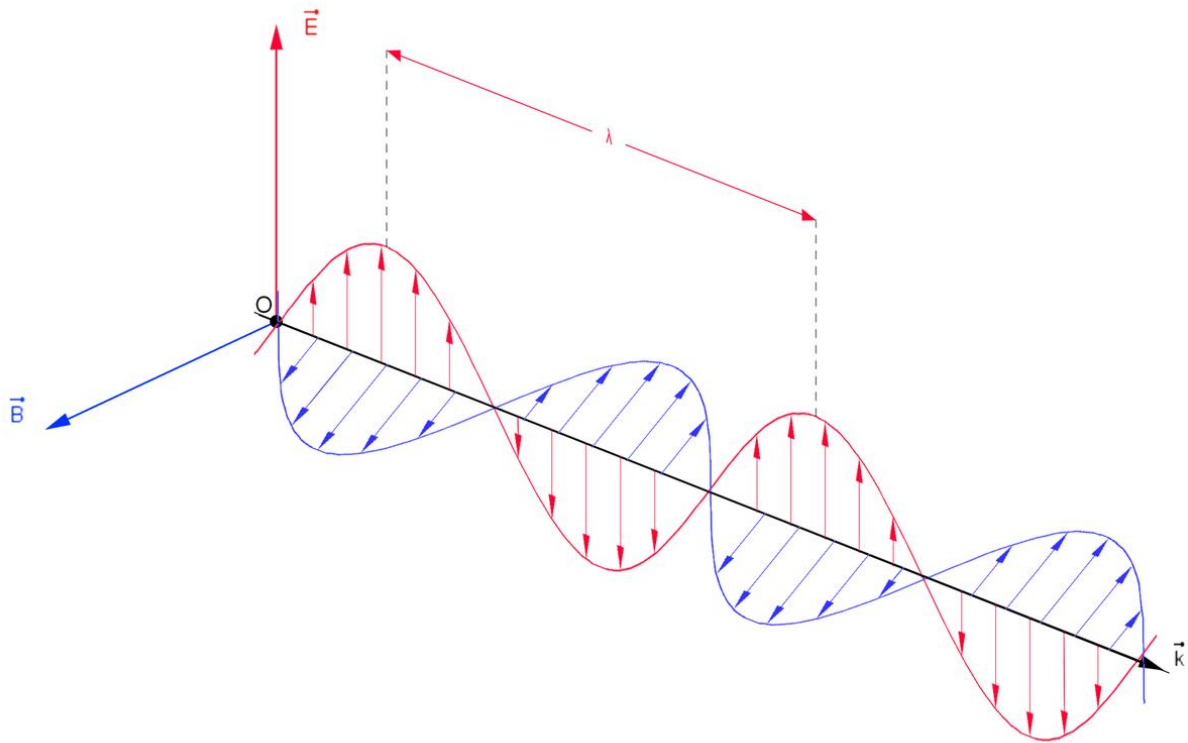


Figure 18 : Illustration d'une onde électromagnétique avec \vec{E} le champ électrique, \vec{B} le champ magnétique, \vec{k} le vecteur d'onde dont la norme $\|\vec{k}\| = \frac{2\pi}{\lambda}$ et λ la longueur d'onde. Les vecteurs $(\vec{k}, \vec{E}, \vec{B})$ forment un trièdre orthogonal direct.

Les échanges d'énergie entre le rayonnement électromagnétique et la matière ne sont pas continus mais discrets, plus précisément sous la forme de quantum d'énergie transporté par des corpuscules élémentaires appelés les photons. Selon la relation de Planck-Einstein, la quantité d'énergie transportée par un photon dépend de la fréquence de son onde associée :

Équation 1: Relation de Planck-Einstein

$$E = h\nu$$

avec E l'énergie de l'onde électromagnétique, h la constante de Planck ($6,625 \cdot 10^{-34}$ J.s) et ν la fréquence de l'onde

Chaque photon transporte ainsi un quantum d'énergie proportionnel à la fréquence de l'onde électromagnétique considérée. Plus la fréquence est élevée, plus la longueur d'onde est faible, et plus l'énergie portée par l'onde électromagnétique est grande. Le spectre électromagnétique permet de représenter la répartition des ondes électromagnétiques selon leurs niveaux d'énergies, leurs fréquences et leurs longueurs d'ondes.

1.2. Définition générale de la spectroscopie

La spectroscopie consiste à analyser le spectre électromagnétique absorbé ou émis par la substance à étudier dans le but de déterminer sa composition chimique. Il existe différents types de spectroscopies en fonction de l'énergie des ondes électromagnétiques étudiées (Figure 19).

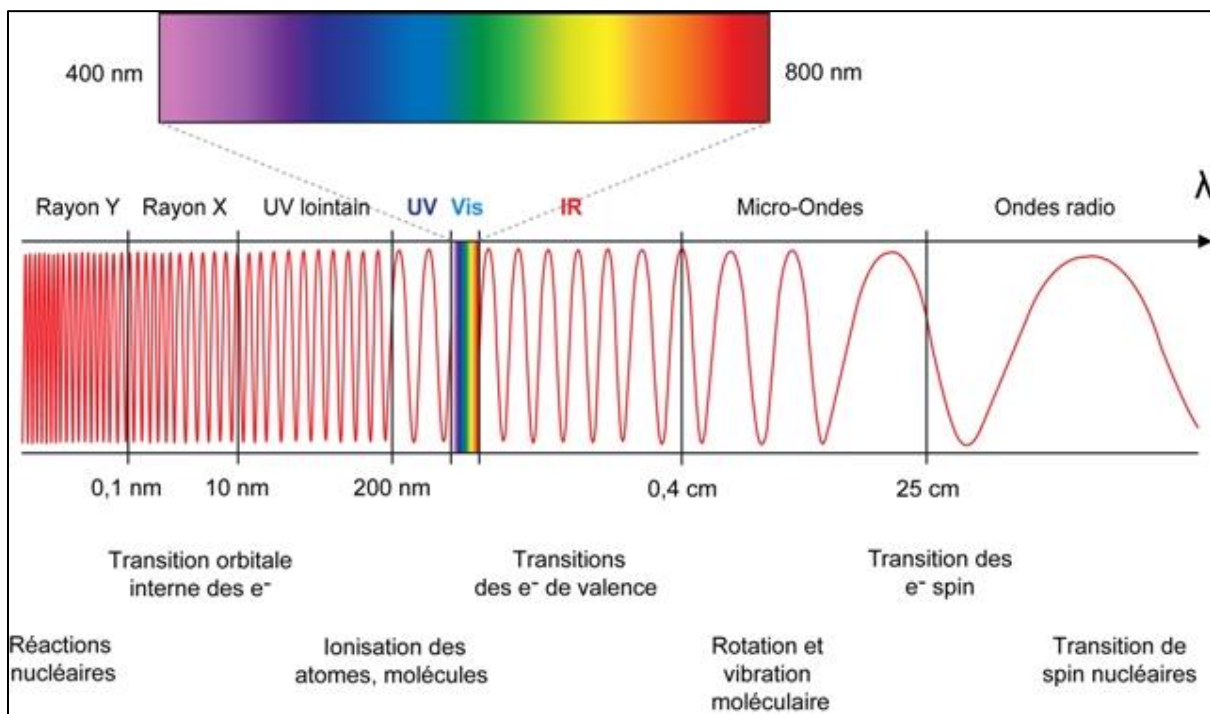


Figure 19 : Les grands domaines du spectre électromagnétique

La spectroscopie en proche infrarouge (NIRS, Near Infra-Red Spectroscopy) est une technique de mesure et d'analyse des spectres électromagnétiques dans la gamme du proche infrarouge, c'est-à-dire dont la longueur d'onde est comprise entre 700 et 2500 nm environ selon la littérature. La NIRS est employée pour évaluer la concentration relative de certaines molécules au sein de l'échantillon étudié. Ces molécules sont appelées « chromophores » : ce sont des groupements d'atomes comportant une ou plusieurs doubles liaisons formant avec le reste de la molécule une alternance de doubles et de simples liaisons chimiques. Le principe physique de la NIRS repose sur le phénomène de vibrations des liaisons chimiques (C-H, O-H, S-H, N-H) composants les chromophores. La gamme d'énergie du proche infrarouge est trop faible pour entraîner une ionisation au sein du chromophore. Par contre, il peut absorber un rayonnement infrarouge d'une fréquence donnée, ce qui aura pour effet d'augmenter d'un niveau d'énergie son état vibrationnel. La correspondance de l'énergie du rayonnement avec la différence d'énergie entre deux niveaux vibrationnels crée une réponse sélective de la molécule au rayonnement incident. Cela signifie qu'un chromophore va spécifiquement absorber certaines fréquences de rayonnement là où d'autres fréquences ne seront que

partiellement, voire pas du tout absorbées. Le spectre électromagnétique représentant l'intensité de l'absorption par l'échantillon pour différentes longueurs d'ondes définit le spectre d'absorption de l'échantillon. Ce spectre est spécifique des chromophores composant l'échantillon.

1.3. Les différents systèmes NIRS

En pratique clinique, la technique NIRS est utilisée pour mesurer l'évolution temporelle de la concentration de deux chromophores. Présente au sein des vaisseaux sanguins, l'hémoglobine représente à elle seule ces deux chromophores en fonction de son état d'oxygénation : l'oxyhémoglobine (HbO_2) et la déoxyhémoglobine (HHb). A partir de ces deux chromophores, la spectroscopie en proche infrarouge permet d'apprécier, directement ou indirectement, de manière relative ou absolue, de nombreux paramètres physiologiques dont le volume (et le débit) sanguin et la saturation en oxygène de l'hémoglobine du milieu. En fonction de la mesure recherchée, plusieurs techniques NIRS ont été mises en place en exploitant les différentes propriétés physiques de la lumière au sein du tissu. Ces méthodologies se différencient principalement par le type de signal optique émis, la mesure réalisée et le coût du matériel. Les techniques NIRS peuvent être regroupées en trois catégories (Figure 20) :

- La NIRS à intensité continue (CW, continuous wave)
- La NIRS résolue en fréquence (FD, frequency domain)
- La NIRS résolue temporellement (TD, time domain)

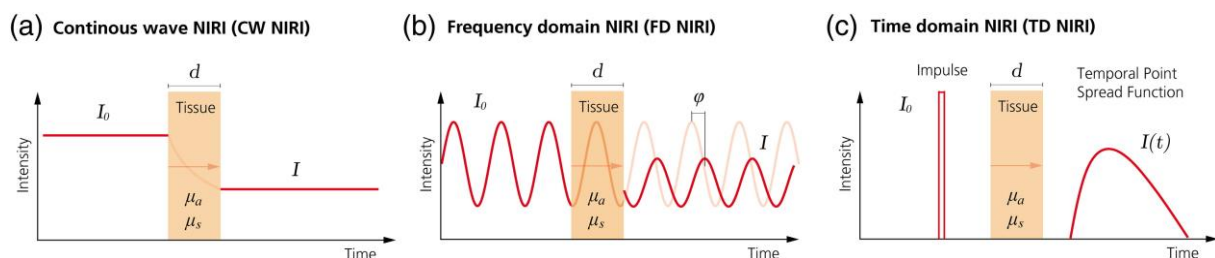


Figure 20 : Les trois types de techniques NIRS (Issue de Scholkmann et al.⁹⁰, 2014)

La CW-NIRS est la technique NIRS la plus couramment utilisée en application clinique. Cette technique consiste à illuminer l'échantillon à l'aide d'une source monochromatique dont l'intensité lumineuse est constante. Les rayonnements lumineux vont ensuite être diffusés au sein du tissu, ou être absorbés par des chromophores. Un détecteur va venir mesurer l'intensité de sortie pour calculer la variation d'intensité absorbée par le milieu. En transmittance, la CW-NIRS permet d'évaluer le rythme cardiaque, la pression sanguine et la saturation périphérique en oxygène artériel au niveau du doigt du patient. En réflectance, les oxymètres cérébraux permettent de surveiller la saturation en oxygène cérébrale. Le principe de fonctionnement de la CW-NIRS et ses différents paramètres d'ajustement seront présentés plus loin.

La FD-NIRS est un prolongement du concept de la CW-NIRS. En plus de mesurer l'atténuation de l'intensité lumineuse, la FD-NIRS module en fréquence (ordre du MHz) l'intensité de la source lumineuse sous la forme d'une sinusoïde pour évaluer un déphasage entre le signal en entrée et en sortie du tissu. L'analyse du décalage de phase et de l'intensité apporte une valeur quantitative plus spécifique du degré de diffusion de la lumière au sein du tissu en permettant de déterminer les coefficients d'absorptions et de diffusion de la matière sondée⁹¹

et la distance totale parcourue par la lumière dans les tissus. La FD-NIRS est principalement utilisée pour estimer la saturation en oxygène du tissu cérébral de façon absolue⁹².

De par le niveau technologique de son instrumentation, la TD-NIRS est la dernière technique à avoir fait son apparition dans la littérature. Cette technologie consiste à émettre une très courte impulsion lumineuse (ordre de la dizaine de femtosecondes !) en direction du tissu à sonder. Situés à une distance fixe de l'échantillon, des photodétecteurs à avalanches ou des tubes photomultiplicateurs vont venir amplifier le signal réceptionné et vont enregistrer un à un le nombre de photons émergents de l'échantillon. Il en ressort une fonction de distribution des photons en fonction de leur temps de vols, appelée TPSF pour *Temporal Point Spread Function*. En comparaison du pulse initial, l'allure retardée dans le temps, élargie et atténuée de la TPSF apporte de nombreuses informations sur le milieu. Le retard informe sur le temps de parcours de la lumière au sein du milieu, l'élargissement montre les différents chemins optiques empruntés par les photons, et l'atténuation est la conséquence des caractéristiques de l'absorption et de la diffusion du milieu. Bien que coûteuse, la TD-NIRS présente un grand intérêt par sa capacité à retrouver des valeurs absolues des paramètres hémodynamiques et par sa séparation efficace des contributions cérébrales et extra-cérébrales du signal.

En résumé, la mesure de la concentration absolue peut être rendue possible avec les techniques FD- et TD-NIRS. A leur stade d'avancée technologique actuel, ces méthodologies récentes n'ont cependant pas été retenues dans le cadre de cette thèse car elles ont été jugées inadaptées à un paradigme de prise en charge en urgences des AVC à la phase aiguë (matériel volumineux, coût, etc.). De plus, la quantification exacte de la saturation tissulaire cérébrale n'était pas un objectif crucial dans notre application car nous souhaitons avant tout détecter un changement relatif de l'HbO₂ et de l'HHb à la suite d'une stimulation sélective de l'état du tissu plutôt que de quantifier la réponse hémodynamique en termes absolues. Pour l'ensemble de ces raisons, nous nous sommes donc tournés vers la NIRS à intensité continue durant ce travail de thèse.

Nous ne traiterons donc plus que de la CW-NIRS dans la suite de ce manuscrit.

1.4. Principe de fonctionnement de la CW-NIRS

A minima, le fonctionnement de la CW-NIRS nécessite le couplage d'un émetteur (source) et d'un détecteur de lumière (photodétecteur), placés à une distance fixe l'un de l'autre. Cette paire émetteur-détecteur forme ainsi un canal. Mais comment ces canaux fonctionnent-ils pour parvenir à donner une estimation de l'oxygénation cérébrale ? Lorsque qu'une source monochromatique traverse un échantillon sous certaines conditions (milieu homogène non-diffusif et non-fluorescent contenant une faible concentration de chromophores), une partie de l'intensité lumineuse est absorbée par les chromophores du milieu. La loi de Beer-Lambert définit ce phénomène sous la forme d'une relation linéaire entre l'absorption et la concentration du dit chromophore, tel que :

$$A = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon \cdot c \cdot l = \mu_A \cdot l$$

où A correspond à l'absorption de la lumière (sans dimension), I_0 l'intensité énergétique de la lumière incidente et I l'intensité énergétique de la lumière transmise ou réflétee, c la concentration en chromophores (en $\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}$), ε le coefficient d'extinction molaire du chromophore (en $\text{m}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) et l la longueur du trajet optique au sein du milieu (en cm). Le produit $\varepsilon \cdot c$ est le coefficient d'absorption du milieu noté μ_A .

Cependant, cette équation nécessite quelques modifications pour fidèlement retranscrire les conditions expérimentales réelles. Le cerveau n'étant pas un milieu homogène, il est indispensable de prendre en compte la complexité des différents tissus que la lumière doit traverser. La loi de Beer-Lambert modifiée inclut donc un facteur multiplicateur pour prendre en compte l'augmentation du trajet optique dû à ce phénomène de diffusion. La distance optique effective, appelée « differential pathlength » (ici, nous la noterons L) et le multiplicateur, appelé « differential pathlength factor » (DPF) sont liés selon la relation suivante :

$$L = DPF \cdot l$$

De plus, les tissus biologiques comme la peau, le crâne et le cerveau étant des milieux où la diffusion de la lumière est importante, la loi de Beer-Lambert doit inclure un terme additif G , indépendant de l'absorption et qui représente la perte d'intensité causée par diffusion. La loi de Beer-Lambert modifiée devient alors :

$$A = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \mu_A \cdot l \cdot DPF + G = \mu_A \cdot L + G$$

En 2004, Sassaroli & Fantini⁹³ ont démontré que l'équation ci-dessus est rigoureusement incorrecte (L doit être remplacé par sa moyenne sur la plage de coefficient d'absorption $0 - \mu_A$), mais la forme différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée est valide à condition que les changements d'absorbance soient relativement faibles, que G puisse être considéré constant et que l'absorption varie de façon homogène dans le volume de tissu illuminé :

$$\Delta A = \Delta \mu_A \cdot L$$

Par ailleurs, la variation du coefficient d'absorption $\Delta \mu_A$ peut être calculée comme la somme des coefficients d'absorption de chaque chromophore présent dans le tissu sondé. Il existe de nombreux chromophores présents dans l'organisme qui absorbe la lumière dans le domaine du proche infrarouge. Seulement trois sont importants pour déterminer le niveau d'oxygénation relatif du tissu cérébral : l'oxyhémoglobine, la déoxyhémoglobine et la cytochrome oxydase. Pour rappel, la HHb et la HbO₂ sont contenues dans les érythrocytes qui assurent le transport du dioxygène et la cytochrome oxydase est une enzyme mitochondriale intervenant à la fin du cycle respiratoire cellulaire. Comme la concentration de la cytochrome oxydase est généralement au moins inférieure d'un ordre de grandeur par rapport à celle de l'hémoglobine⁹⁴, sa contribution peut être considérée comme négligeable. La variation du coefficient d'absorption $\Delta \mu_A$ peut alors s'écrire :

$$\Delta \mu_A = \varepsilon_{HbO_2} \Delta c_{HbO_2} + \varepsilon_{Hb} \Delta c_{Hb}$$

Si la variation d'absorbance est mesurée simultanément au moins à deux longueurs d'ondes différentes, λ_1 , λ_2 et L peuvent être estimées⁹⁵. En effet, les variations de concentrations peuvent être simplement calculées à partir des deux équations précédentes :

$$\Delta c_{HbO_2} = \frac{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} \frac{\Delta A^{\lambda_2}}{L^{\lambda_2}} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} \frac{\Delta A^{\lambda_1}}{L^{\lambda_1}}}{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1}}$$

et

$$\Delta c_{Hb} = \frac{\varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} \frac{\Delta A^{\lambda_2}}{L^{\lambda_2}} - \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} \frac{\Delta A^{\lambda_1}}{L^{\lambda_1}}}{\varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} - \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1}}$$

Le niveau d'oxygénation cérébrale peut alors être suivi dans le temps par l'analyse conjointe des variations relatives des concentrations d'oxyhémoglobine et de déoxyhémoglobine. De par l'interdépendance de ces relations, l'obtention d'une valeur absolue de l'oxyhémoglobine ou/et de la déoxyhémoglobine est impossible en CW-NIRS. Cela explique pourquoi les études en CW-NIRS impliquent des paradigmes contenant des phases de stimulations pour modifier relativement dans le temps les concentrations de ces deux chromophores (activités neuronales, activités physiques, blocage de respiration, hypercapnie, hyperoxie, etc.).

1.5. Les principaux paramètres de la CW-NIRS

Le paramétrage de la CW-NIRS se fait essentiellement sur différentes composantes en fonction du paradigme d'utilisation :

Les types de couples source-détecteur

La technologie NIRS se compose d'un ou de plusieurs canaux source-détecteur. On peut distinguer deux principaux types de sources (les lasers et les diodes électroluminescentes notées LED). Leurs principales caractéristiques techniques sont comparées dans le Tableau 1. La puissance de la source lumineuse est également un paramètre important pour le ratio signal-sur-bruit des mesures NIRS. L'intensité lumineuse de sécurité se situe entre 2 et 5 mW (jusqu'à 10 mW chez les adultes). Il est tentant d'augmenter la puissance pour obtenir un signal plus fort, cependant le bruit augmente aussi avec l'intensité lumineuse. Un compromis entre l'augmentation de la force du signal et le niveau de bruit à différentes intensités lumineuses doit être effectué pour obtenir le meilleur rapport signal-sur-bruit.

Tableau 1 : Comparaison qualitative des lasers et des LED (Adapté de Scholkmann et al., 2014⁹⁰)

Type	Bande spectrale	Divergence	Couleurs disponibles	Taille	Coût	Sécurité
LED	~ 35 nm	Importante	Nombreuses	Petite	Faible	Plus importante
Laser	< 1 nm	Faible	Limitées	Volumineuse	Elevé	Moins importante

La plupart des photodétecteurs dans les applications photoniques sont basés sur l'effet photoélectrique, c'est-à-dire que les photons arrivant sur ces photodétecteurs vont venir générer des porteurs de charges libres qui vont à leur tour être détecté comme un signal électrique. Il existe 3 types de photodétecteurs principaux utilisés dans les instruments NIRS :

- Les photodiodes
- Les photodiodes à avalanche
- Les tubes photomultiplicateurs

Sans rentrer dans le détail, ces photodétecteurs (Tableau 2) se différencient par leur principe de fonctionnement, qui leur confèrent des caractéristiques techniques propres :

Tableau 2 : Comparaison qualitative des photodétecteurs (Adapté de Scholkmann et al. ⁹⁰, 2014)

Type	Gain	Gamme dynamique	Taille	Tension de fonctionnement	Vitesse	Résistance	Sensibilité*
Photodiodes	Aucun	Important	Petit	1 V	Moyenne	Bonne	Non
Photodiodes à avalanche	Modéré	Modérée	Petit	100 V	Rapide	Moyenne	Non
Tubes photo-multiplicateurs	Important	Modérée	Volumineux	1kV	Rapide	Moyenne	Oui

*Sensibilité à l'exposition à la lumière ambiante et/ou aux champs magnétiques

Un seul canal source-détecteur est suffisant pour évaluer les variations relatives des concentrations d'hémoglobine au cours du temps sur une zone définie du scalp. A partir de deux canaux, les appareils NIRS peuvent être utilisés pour comparer des signaux entre deux zones cérébrales situées en miroir l'une de l'autre (comparaison interhémisphérique). Au-delà de quatre canaux, les systèmes NIRS peuvent produire des cartographies 2D ou des tomographies corticales 3D de l'oxygénation cérébrale. Ces systèmes de cartographies sont rendus possible par l'augmentation conséquente du nombre de canaux sur la tête, la réalisation d'un montage précis des optodes et par les techniques d'analyse du multiplexage de ces canaux.

Les longueurs d'ondes d'exploration

Les propriétés optiques du tissu, de l'HHb et de l'HbO₂ doivent être prises en compte pour déterminer les concentrations de l'oxy- et de la déoxyhémoglobine au sein du tissu exploré avec un rapport signal sur bruit optimal. En effet, la lumière émise dans le proche infrarouge peut pénétrer de quelques centimètres dans les tissus biologiques et s'y propager de par la faible absorption de la lumière proche infrarouge par les différentes substances constitutives de ces tissus (Figure 21). Comme vu précédemment en début de chapitre, la fenêtre optique du proche infrarouge peut être délimitée par la bande de 650 à 950 nm environ. La lumière inférieure à 650 nm est trop fortement absorbée par l'hémoglobine et au-dessus de 950 nm trop fortement par l'eau. Dans le domaine spectral de cette « fenêtre optique », l'HHb et HbO₂ ont des minima et des maxima différents dans leurs spectres d'absorption, et un point isobestique à environ 800 nm, où l'HHb et l'HbO₂ ont le même coefficient molaire d'absorption. D'autres chromophores biologiques sont présents au sein de ce milieu biologique mais comme leurs concentrations sont relativement bien plus faibles que celles de l'hémoglobine au sein du milieu, leur participation aux modifications de l'absorbance sont négligeables devant les principaux chromophores que sont l'HbO₂ et l'HHb. Ainsi, la gamme spectrale du proche infrarouge est bien adaptée pour déterminer les changements de concentrations de l'oxy- et de la déoxyhémoglobine de manière non invasive. Un minimum de deux longueurs d'onde doit être choisi afin de pouvoir estimer les concentrations d'HHb et d'HbO₂. La sélection optimale de ces longueurs d'onde est un problème d'optimisation mathématique qui dépend d'une interaction complexe entre différentes variables, ce qui explique les légères variations de valeurs des longueurs d'ondes que proposent les différents constructeurs de matériel NIRS.

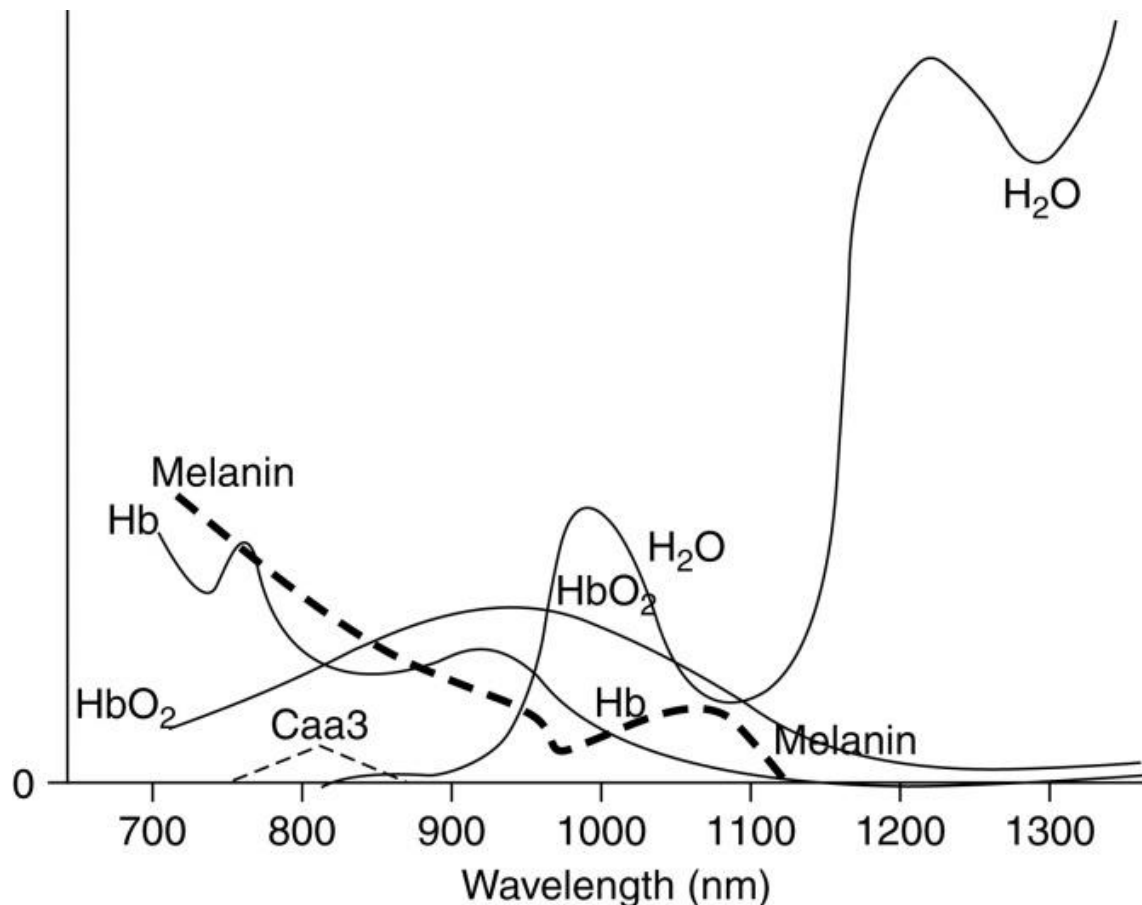


Figure 21 : Spectre d'absorption des différents chromophores présents dans le corps humain autour du domaine du proche infrarouge avec Caa3 la cytochrome c oxydase de type aa3, Hb la déoxyhémoglobine et melanin la mélanine (Issue de Murkin et Arango⁹⁶, 2009).

La distance source-détecteur

Comme les photons suivent un chemin caractéristique à travers la peau, le crâne et le cortex cérébral, la distance source-détecteur est directement liée à la profondeur de pénétration de la source lumineuse dans les tissus. Plus cette distance est courte, plus les composantes du signal vont être d'origine extracérébrale (variations de flux sanguin issues de la peau). Plus la distance est grande, plus la contribution de la composante intracérébrale va être importante (pénétration en profondeur de la source lumineuse). Cela implique que la distance entre source-détecteur doit donc être suffisamment grande pour pouvoir mesurer un signal d'origine intracérébrale. La distance optimale de séparation peut varier selon l'intensité des sources lumineuses, la morphologie du sujet et l'aire corticale investiguée. Il est donc nécessaire de faire un compromis entre profondeur de pénétration et résolution spatiale afin de déterminer la distance de séparation optimale en fonction de facteurs morphologiques de la population et des aires cérébrales étudiées⁹⁷.

Les méthodes d'analyse et de traitement du signal NIRS

Le signal NIRS possède six composantes qui peuvent être classées selon leur source (cérébrale ou extracérébrale), leur relation à un stimulus/à une tâche (provoquée ou non provoquée par une tâche ou une stimulation) et leur origine physiologique (neuronale ou systémique)⁹⁸. Pour observer une ou certaines de ces composantes selon l'objectif de la recherche, il est donc impératif de minimiser au maximum le bruit physiologique que constituent les autres composantes du signal. Pour se faire, plusieurs approches peuvent être envisagées : soigner son protocole expérimental, utiliser des techniques de traitement des données brutes, utiliser des méthodes d'analyse du signal particulières, surveiller certains paramètres physiologiques, etc.

Le protocole expérimental doit être pensé méticuleusement pour pouvoir vérifier l'hypothèse initiale avec le plus de puissance possible. La CW-NIRS effectuant des mesures relatives, les protocoles expérimentaux NIRS sont souvent construits selon un design en bloc. Il est donc important de bien calibrer la durée et la répétition ou non des blocs tout en assurant des conditions optimales pour pouvoir enregistrer une phase de baseline épurée de tout biais potentiel.

De nouvelles techniques de traitement du signal ont été mises en place pour parvenir à séparer la contribution extracérébrale de celle issue du compartiment cérébral. Comme leurs noms l'indiquent, les mesures multidistances impliquent des mesures simultanées d'un volume similaire (une source et deux détecteur très proches ou inversement) avec différentes distances de séparation source-détecteurs. Les mesures multidistances servent à augmenter la sensibilité du signal au compartiment cérébral par calcul des pentes de diminution de l'intensité lumineuse en fonction des distances de séparation sources-détecteurs. Les deux principales techniques multidistances développées sont la spectroscopie résolue spatialement (spatial-resolved spectroscopy, SRS) et la méthode d'auto-étalonnage (self-calibrating method). En faisant quelques approximations raisonnables notamment sur les valeurs du coefficient d'absorption, ces méthodes permettent de calculer un paramètre d'oxygénation absolue, la saturation tissulaire en oxygène (StO₂). Les méthodes multidistances sont moins sensibles aux variations hémodynamiques cérébrales par rapport aux traditionnelles approches de la loi de Beer-Lambert modifiée⁹⁹. Une autre méthode consiste à enregistrer avec des canaux à distances de séparation très courtes. Le signal de ces canaux courts peut ensuite être utilisé pour effectuer une régression sur le signal des canaux à plus longue distance de séparation et réduire l'influence de la couche extracérébrale sur le signal. La distance optimale de séparation de ces canaux courts a été déterminée à 8,4 mm pour les adultes⁹⁷.

Des outils d'analyses sont couramment utilisés pour tenter de séparer les composantes du signal. Le modèle linéaire généralisé avec signaux physiologiques ajoutés comme régresseurs est un des plus répandus. Des analyses en composante indépendante (ICA)¹⁰⁰ et des analyses en composantes principales¹⁰¹ pour séparer le signal global de ces composantes secondaires

sont également souvent citées dans les articles de traitement du signal NIRS. Étant donné que les tâches/stimulations induisent généralement des changements physiologiques systémiques différents selon les individus, une combinaison d'analyses à l'échelle individuelle et à l'échelle du groupe semble être nécessairement systématique quel que soit le paradigme expérimental.

Le relativement faible encombrement expérimental de la NIRS rend possible l'enregistrement en parallèle de variables systémiques (telles que la MAP, la fréquence respiratoire, le PETCO₂, la fréquence cardiaque, etc.) Ces mesures peuvent ensuite être utilisées pour identifier les individus qui présentent de grands changements systémiques liés à la tâche/à la stimulation qui peuvent interférer avec la réponse cérébrale et ainsi les exclure d'une analyse plus approfondie. Ces mesures peuvent également être utilisées dans des méthodes statistiques et de traitement du signal en tant que régresseurs ou composantes indépendantes pour tenir compte de la réponse fonctionnelle systémique¹⁰².

1.6. Avantages et limitations de la NIRS

Le principal avantage de la NIRS est son caractère inoffensif : la réponse hémodynamique est mesurée à la surface du crâne de façon totalement non-invasive et silencieuse. Un autre avantage important réside dans sa mesure conjointe des changements de concentrations d'oxyhémoglobine et de déoxyhémoglobine. Cette particularité lui confère l'avantage de fournir des données complètes et pertinentes sur l'oxygénation cérébrale, là où par exemple l'IRM est en capacité d'évaluer uniquement les variations de concentrations de la déoxyhémoglobine.

La technologie NIRS est moins sensible aux mouvements en comparaison de l'IRM, voire de l'EEG à la condition absolue que les paires sources-détecteurs soient maintenues correctement et en permanence au contact du scalp. S'appuyant sur cet avantage, certains appareils NIRS ont été conçus pour être transportables par le sujet et permettre simultanément l'acquisition et la transmission de données à un PC de contrôle situé à distance de l'appareil. Ces appareils portatifs offrent un nouveau champ de possibilité de recherche dans le domaine des sciences du sport ou d'autres études fonctionnelles et cliniques, telles que l'analyse de la marche ou d'autres activités physiques chez l'être humain. Dans le cas d'études où le sujet est au repos, il est toutefois toujours appréciable mais pas nécessaire de maintenir la tête du sujet fixe pour limiter le risque de création d'artefacts de mouvement lors de la réalisation d'un examen¹⁰³.

Le coût de l'équipement CW-NIRS est nettement moins élevé que pour l'IRM. Les prix des appareils NIRS commerciaux varient entre environ dix mille et quelques centaines de milliers d'euros environ selon les fonctionnalités et la technicité des appareils⁹⁰. De par leur coût et leur utilisation ultra spécifique contrairement à l'IRM et au scanner, les moniteurs NIRS

peuvent être rapidement rendu disponibles pour la détection précoce des états de faible perfusion. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour renforcer la validité interne et externe de la surveillance NIRS à l'avenir.

Actuellement, il peut être utilisé en complément d'autres moniteurs physiologiques établis, mais il semble probable que, dans un avenir proche, les appareils NIRS deviendront des outils essentiels dans le cadre des soins critiques, guidant les médecins de soins critiques dans la reconnaissance de la maladie, les résultats et la surveillance des réponses au traitement.

Néanmoins, ce matériel possède quelques limitations non négligeables. Le principal concerne la profondeur de pénétration des sources IR. Ces rayonnements ne pénètrent que les couches superficielles du cerveau, ce qui contraint grandement leur champ d'action. Les mesures NIRS présentent par ailleurs une variabilité considérable entre les individus. Il est extrêmement difficile d'établir des valeurs de seuil d'oxygénation universellement applicables pour les mesures NIRS, excepté pour la rStO₂.

Malgré l'intérêt compréhensible de pouvoir effectuer une topographie 2D ou une tomographie 3D en NIRS, ces fonctionnalités sont difficilement applicables dans un paradigme d'urgence car chaque optode sollicite un temps de mise en place pour être correctement en contact avec le scalp du sujet.

En résumé, la NIRS est une technique non invasive particulièrement adaptée à la surveillance de la réponse hémodynamique chez l'adulte. Cette technologie permet de recueillir des signaux avec une bonne résolution spatiale et temporelle. La NIRS peut être considérée comme une technique fiable et digne de confiance pour la recherche basée sur des groupes de sujets, bien que cette fiabilité ne soit pas encore suffisante à l'échelle individuelle. Plusieurs possibilités d'amélioration sont encore explorées à l'heure actuelle pour résoudre ce problème : au niveau instrumental, il est important de sélectionner les longueurs d'onde, les sources lumineuses, les détecteurs et les dispositions géométriques appropriées pour garantir un bon signal ; avant de réduire l'influence des composantes de non-intérêt du signal avec des traitements et analyses de ce signal en fonction du paradigme d'exploration.

2. Système de stimulation : la vasoréactivité cérébrale (CVR)

2.1. Définition générale de la vasoréactivité cérébrale

Comme brièvement présentée dans la partie 2.5 du chapitre 1, la vasoréactivité cérébrale décrit la capacité des artéριοles cérébrales à modifier leurs diamètres en réponse à des actions ou des agents vasomoteurs. En IRM, la vasoréactivité cérébrale est également le terme utilisé pour établir un paramètre quantitatif noté CVR :

$$CVR = \frac{\Delta \text{mesure IRM}}{\Delta \text{PetCO}_2}$$

où la variation de la mesure IRM peut-être le signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) ou la variation de CBF enregistré en ASL (Arterial Spin Labeling) ou IRM de contraste de phase et la variation de PetCO₂ constitue la différence entre les mesures hypercapniques et les mesures de baseline de la pression de fin d'expiration en CO₂.

Ce paramètre est employé pour créer des cartographies cérébrales de la vasoréactivité cérébrale et évaluer l'état de vasomotricité du cerveau, région par région¹⁰⁴. Dans la suite de ce manuscrit, nous n'emploierons le terme de vasoréactivité cérébrale que pour évoquer le phénomène vasomoteur consécutif à un stimulus.

La vasoréactivité cérébrale peut être scindée en deux sous-catégories en fonction de la modulation effectuée : la vasodilatation (augmentation du calibre des artéριοles) et la vasoconstriction (diminution du calibre des artéριοles). Plusieurs méthodes ont été employées pour impliquer un effet de vasoréactivité cérébrale :

- La réinspiration (« rebreathing ») consiste à inhaler des volumes d'air précédemment expirés par le sujet.
- L'hyperventilation
- L'action mécanique consistant à retenir sa respiration (« breath-holding »)
- L'injection d'un produit chimique exogène dans le sang (l'acétazolamide)
- L'inhalation d'un mélange enrichi (hyperoxie) en oxygène
- L'inhalation d'un mélange enrichi en dioxyde de carbone (hypercapnie)

Pour s'accorder avec notre objectif à long terme, nous recherchions une modalité de stimulation réalisable par un urgentiste dans un contexte de suspicion d'AVC et ne nécessitant pas la coopération du patient. Nous ne traiterons donc pas des méthodes de réinspiration, d'hyperventilation, de « breath-holding » et d'injection d'acétazolamide dans la suite de ce manuscrit. L'hyperoxie n'a pas non plus été retenue en tant que modalité de stimulation dans le cadre du diagnostic de l'AVC pour des raisons de qualité de signal que nous évoquerons dans la section « Avantages et limitations de la vasoréactivité ». Nous nous concentrerons sur l'hypercapnie par inhalation de CO₂ dans la suite de ce manuscrit.

2.2. Les mécanismes physiologiques de l'hypercapnie

La Figure 22 schématise les mécanismes moléculaires intervenant au cours de l'hypercapnie.

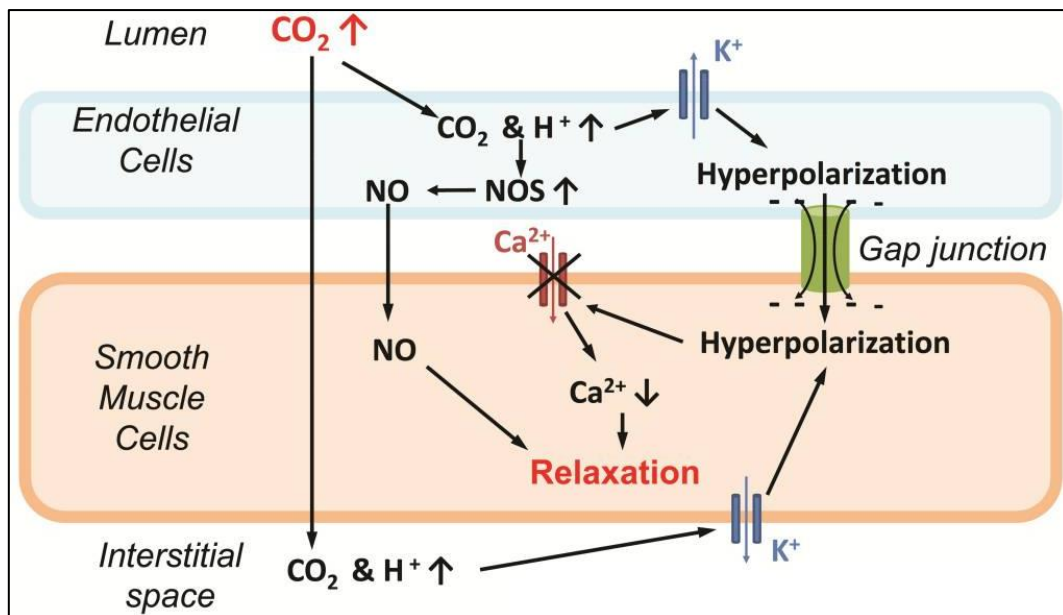


Figure 22 : Mécanismes de dilatation des vaisseaux causés par inhalation de CO₂ (Issue de Liu et al.¹⁰⁴, 2019)

Suite à l'inhalation de gaz hypercapnique, la concentration en CO₂ du compartiment interstitiel et des cellules endothéliales (situées au sein de la lumière artériolaire) augmente par diffusion. Cette augmentation entraîne une formation d'acide carbonique $H_2CO_3^-$. Cet acide va venir faire augmenter le pH lors de sa dissociation en hydron (H^+) et en bicarbonate (HCO_3^-). Ce sont ces deux phénomènes conjoints (l'augmentation de la concentration en CO₂ et la diminution du pH) qui sont à l'origine de la vasodilatation selon 3 voies distinctes :

- Au niveau des espaces interstitiels, ces deux phénomènes peuvent ouvrir les canaux potassiques (K^+), impliquant une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses. Leurs hyperpolarisations réduisent l'activité des canaux calciques (Ca^{2+}) voltage-dépendants, diminuant les ions calciums intracellulaires et entraînant une vasodilatation.
- Au sein de l'artère, ces deux phénomènes peuvent provoquer une vasodilatation causée par hyperpolarisation des cellules endothéliales via les canaux potassiques.
- Les variations de CO₂ et de pH peuvent également provoquer l'activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS) dans l'endothélium. L'activation de la NOS augmente la concentration d'oxyde nitrique (NO), qui vont venir se diffuser dans les cellules musculaires lisses et déclencher la vasodilatation de l'artériole.

En résumé, ces trois mécanismes augmentent le calibre des artérioles en relâchant leurs cellules musculaires lisses consécutivement à une inhalation de gaz enrichi en CO₂. Cet action réduit la résistance des parois endothéliales au passage du sang circulant, ce qui implique à la fois une diminution de la pression artérielle cérébrale et une augmentation du débit sanguin.

2.3. Les paramètres de l'hypercapnie

Les modes de délivrance

Il existe différents modes de délivrance de gaz hypercapnique :

- La concentration inhalée en CO₂ fixée
- Le forçage dynamique du taux de CO₂ en fin d'expiration
- Le ciblage prospectif du taux de CO₂ en fin d'expiration

La concentration inhalée en CO₂ fixée consiste à faire inhaler un gaz comprenant une concentration fractionnaire constante et non-nulle de CO₂ sans rétrocontrôle. Les deux derniers modes d'administrations possèdent un système d'ajustement automatisé de la délivrance du gaz :

Le forçage dynamique de fin d'expiration est une méthode informatisée de contrôle de la pression partielle en CO₂ en fin d'expiration (PetCO₂) et de la pression partielle en O₂ en fin d'expiration (PetO₂). Il est mis en œuvre à l'aide d'un mélangeur de gaz commandé par ordinateur avec un algorithme de rétroaction¹⁰⁵. Un algorithme prédictif est utilisé pour estimer les concentrations fractionnaires de gaz inspirés (O₂, CO₂ et N₂) nécessaires pour produire des pressions de fin d'expiration (PetCO₂ et PetO₂) ciblées pour chaque sujet.

Le ciblage prospectif de fin d'expiration est une méthodologie automatisée qui délivre de manière fiable un changement répétable de la PaCO₂. La caractéristique principale du procédé est la capacité de contrôler la quantité et le contenu de gaz inhalé indépendamment du volume inspiré et de la manière dont respire le sujet. Cette capacité a été obtenue en utilisant un collecteur composé d'un circuit de respiration à 3 vannes. Le principe détaillé de cette méthodologie est rapportée dans l'étude de Fierstra et al¹⁰⁶.

Malgré les avantages que ces deux dernières techniques proposent sur la méthodologie à concentration inhalée en CO₂ fixée, certaines de leurs limitations ne sont pas adaptable à notre paradigme clinique pour les AVC. En effet, le forçage dynamique de fin d'expiration nécessite un appareillage volumineux non-transportable et le ciblage prospectif de fin d'expiration implique une coopération ventilatoire du patient¹⁰⁶. Nous nous intéresserons donc ici qu'à la concentration inhalée en CO₂ fixée, dont les avantages et inconvénients seront détaillés plus loin.

Le paradigme d'inhalation de CO₂

Le choix d'un paradigme d'inhalation de CO₂ doit prendre en compte la durée d'exposition au gaz hypercapnique et sa concentration en CO₂ car la respiration de gaz hypercapnique peut provoquer une gêne transitoire, voire même être dangereuse. Cette gêne peut être réduite en abaissant la concentration de CO₂ dans le gaz inspiré et en raccourcissant la durée du bloc d'hypercapnie. En termes de concentration, les challenges hypercapniques rapportés dans la littérature sont généralement compris entre 5% et 8% de concentration fixée en CO₂ inhalé.

A l'inverse, une exposition à des concentrations en CO₂ supérieures à 10% peuvent causer des convulsions, un coma voire la mort¹⁰⁷. Concernant la durée, la répétition des blocs d'hypercapnie n'augmente généralement pas l'inconfort, tant que la durée de chaque bloc est maintenue relativement courte (de l'ordre de quelques minutes).

2.4. Avantages et limitations de l'hypercapnie par l'inhalation d'une concentration fixée en CO₂

L'hypercapnie par inhalation de CO₂ posséderait un fort avantage en termes de rapport signal-sur-bruit en NIRS par rapport à l'hyperoxie. Une étude¹⁰⁸ a permis de mesurer les variations des concentrations d'HbO₂ et d'HHb sous 100% d'O₂ et sous carbogène comprenant une concentration fixe en O₂ de 5%. Les variations relatives entre la baseline et la phase de stimulation montrait une élévation de la concentrations d'HbO₂ deux fois plus importantes sous carbogène que sous 100% d'O₂, tandis que les variations de concentration en HHb étaient sensiblement équivalentes pour les deux modes de stimulation.

Par ailleurs, les challenges hypercapniques sur sujets sains ne semblent pas montrer d'effets indésirables dans des conditions raisonnables de concentration et de durée. Cependant, pour des raisons de sécurité, les patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou de maladies pulmonaires doivent être exclus des défis liés au CO₂¹⁰⁹.

Cependant, l'hypercapnie par inhalation d'une concentration fixée en CO₂ possèdent quelques limitations.

La principale limitation concerne la répétabilité du stimulus : pour une même concentration fractionnaire inspiré de CO₂, la PaCO₂ varie à la fois entre les sujets et chez le même sujet au fil du temps¹¹⁰. Pour contourner ce problème, il a été avancé que, quelle que soit la réponse ventilatoire au CO₂ administré, la pression partielle en CO₂ de fin d'expiration (PetCO₂) est un substitut approprié pour la PaCO₂, et donc la variation de PetCO₂ peut être considéré pour évaluer l'impact du stimulus sur le CBF. Mais le gradient entre la PetCO₂ et la PaCO₂ varie chez un individu avec l'âge, l'exercice, la position du corps et la pathologie¹⁰⁶. Ainsi, fournir une concentration fractionnaire de CO₂ inspirée connue fixe et mesurer le PetCO₂ ne permet pas de standardiser le stimulus PaCO₂ entre les individus.

Chapitre 3 :

Protocole NIRS-hypercapnique

La vasoréactivité cérébrale (CVR) utilisant la stimulation hypercapnique est un mécanisme physiologique qui module le flux sanguin cérébral en réponse à l'inhalation d'un mélange gazeux enrichi en dioxyde de carbone (CO₂). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est progressivement apparue comme la méthode de choix dans le cadre de l'étude de la CVR, et utilise différentes séquences telles que la séquence dépendante du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD) ou la séquence d'étiquetage du spin artériel (ASL) pour obtenir le flux sanguin cérébral des mesures. En recherche clinique, des études ont fourni des données intéressantes sur la CVR associées à plusieurs pathologies cérébrales : maladies neurodégénératives¹¹¹ (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques), maladies du sommeil¹¹² (telles que l'apnée obstructive du sommeil) ou maladies neurovasculaires (accident vasculaire cérébral¹¹³, maladie de MoyaMoya¹¹⁴). En outre, la création d'un indice de latéralisation basée sur l'IRM¹¹⁵ et la cartographie CVR¹¹⁶ ont fourni des données fiables qui ont conduit à l'estimation d'un atlas CVR de référence chez des sujets sains. En comparaison avec les données de sujets souffrant de maladies neurovasculaires unilatérales, cet atlas CVR pourrait fournir des informations supplémentaires concernant l'imagerie morphologique, comme la latéralisation de l'hémodynamique cérébrale, pour la compréhension, le diagnostic et le pronostic des maladies susmentionnées.

Facilement transportable, la spectroscopie en proche infrarouge (NIRS) peut également être utilisée pour enregistrer indirectement la modulation hémodynamique en mesurant les changements de l'oxygénation cérébrale et du volume sanguin (CBV). Il a été prouvé dans quelques études que la vasoréactivité basée sur le NIRS était capable d'identifier l'hémisphère lésionnel chez les patients atteints d'ischémie cérébrale^{117,118}. Une méthode de topographie optique est également apparue comme un succès dans le dépistage de l'ischémie chez des sujets ayant récemment souffert d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, avant même l'apparition d'un déficit neurologique ischémique¹¹⁸.

Malgré les avancées significatives de telles études liées à la compréhension de ces maladies neurovasculaires, aucune comparaison de latéralité du signal NIRS n'a été réalisée sur des sujets sains, alors qu'elle est une condition préalable à l'utilisation de cette méthode dans le cadre de l'exploration de la latéralisation de la vasoréactivité cérébrale chez des sujets pathologiques. Ce manque de données de la littérature est probablement dû en partie au besoin d'une méthodologie pour quantifier la dynamique du signal NIRS en réponse à un stimulus vasoactif. Par conséquent, le but de cette étude était 1) de développer des approches basées sur différents modèles afin de fournir les paramètres les plus pertinents de la réponse NIRS résultante à un défi hypercapnique basé sur l'inhalation de CO₂, 2) de vérifier que ces modèles puissent s'ajuster avec précision sur les données et 3) d'évaluer la latéralisation des paramètres de réponse NIRS dans une cohorte de volontaires sains.

En pratique, la mise en place de ces algorithmes de quantification des paramètres a consisté en l'ajustement de courbes théoriques issus d'un modèle a priori, lui-même basé sur la dynamique moyenne des signaux NIRS obtenus au sein de la cohorte. Ensuite, nous avons évalué la dispersion globale de ces paramètres en appliquant cet algorithme à l'ensemble des signaux NIRS gauche et droit des territoires frontaux pour chaque volontaire sain. Nous avons émis l'hypothèse que 1) notre méthodologie NIRS-vasoréactivité mesurerait indirectement les effets de la vasodilatation due à l'inhalation du mélange gazeux hypercapnique et 2) ne montrerait pas de latéralisation significative.

1. Protocole expérimental

1.1. Population

Au total, onze volontaires sains (6 femmes et 5 hommes) ont participé à la présente étude (âge moyen : 31 ± 11 ans). Ils ont été recrutés par sollicitation interne au sein du service de Neuroradiologie (CHU Gui de Chauliac, Montpellier, FRANCE). Tous les participants étaient majeurs et ont répondu oralement à un questionnaire de santé. Les critères d'exclusion comprenaient la grossesse, le tabagisme, la consommation de boissons vasoactives dans les deux heures précédant l'expérience (café, thé, chocolat), les traumatismes crâniens récents, les antécédents de troubles neurologiques et de maladies neurovasculaires, les maladies respiratoires et les maladies cardiovasculaires. Après avoir répondu au questionnaire, les participants se sont vu expliquer l'intégralité du protocole expérimental, avant de signer un consentement éclairé. Le protocole a été menée conformément à la dernière Déclaration d'Helsinki. Avant de commencer l'expérimentation, les sujets ont été invités à se détendre, à respirer à leur propre rythme et à rester éveillés pendant toute la durée de l'enregistrement.

1.2. Matériel

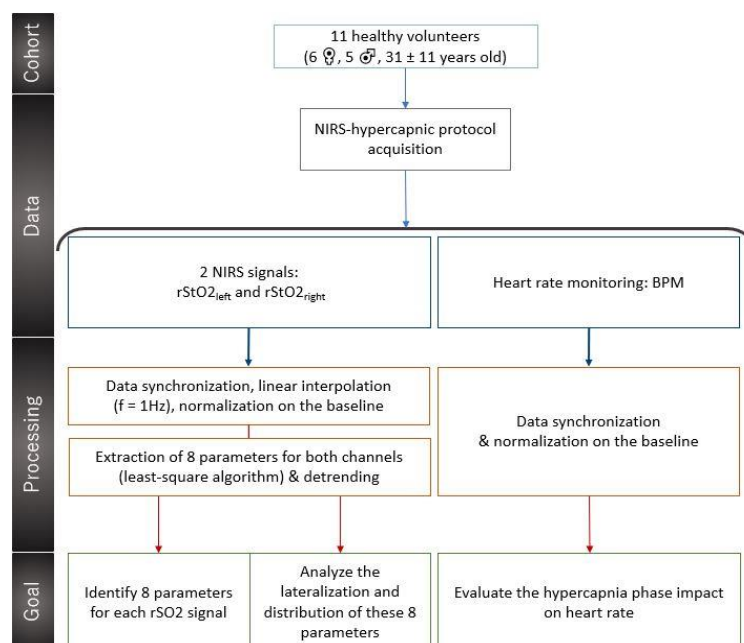


Figure 23 : Organigramme de la conception expérimentale

Le design du protocole expérimental est schématisé sur la Figure 23. Les sujets ont été invités à s'allonger sur une civière dans une salle d'examen bien éclairée (Figure 24 A). Les mesures d'oxygénation des tissus cérébraux ont été effectuées avec un oxymètre NIRS à deux canaux (INVOS 5100C, Medtronic, USA). Chaque canal se termine par un patch adhésif à usage unique composé principalement d'une diode électroluminescente (source LED avec des longueurs d'onde nominales de 730 et 810 nm) et de deux détecteurs à photodiodes situés à deux distances fixes différentes de la source LED (3 et 4 cm). La source lumineuse issue de la LED pénètre puis diffuse au sein des tissus, avant d'être détectée aux deux distances de la source LED. Cette méthode d'enregistrement appelée spectroscopie à résolution spatiale (SRS) permet un traitement séparé des données des tissus extracérébraux superficiels (peau) et des tissus corticaux plus profonds. Les deux canaux NIRS ont été placés symétriquement par rapport au plan médian au niveau Fp1 et Fp2 afin d'explorer l'oxygénation des tissus situés à gauche et à droite du front. La mesure de la saturation régionale en oxygène de l'hémoglobine tissulaire (rStO₂) a été effectuée avec une résolution d'un point de pourcentage et un taux de réponse d'un sixième de hertz.

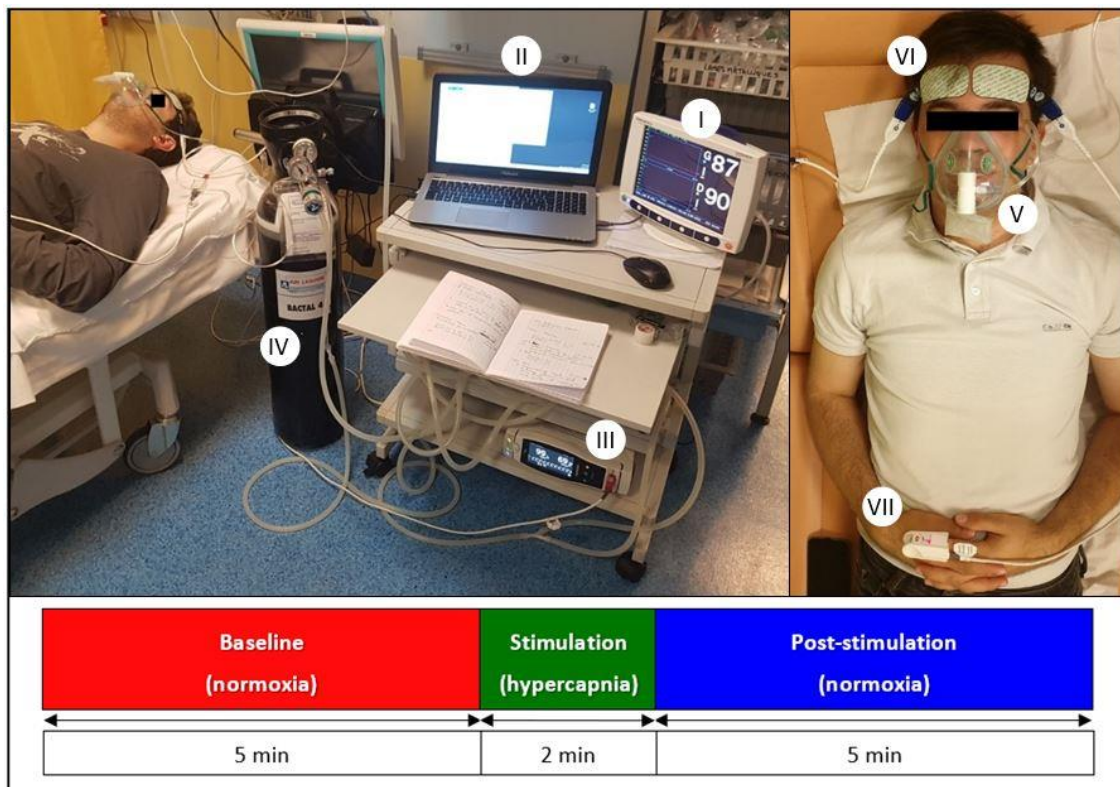


Figure 24 : A (en haut) Sujet entièrement connecté aux circuits de respiration et de surveillance. (I) Moniteur du système Invos 5100C affichant le déroulement des données NIRS, (II) ordinateur enregistrant les données de fréquence cardiaque, (III) oxymètre de pouls (Radical7), (IV) système de distribution du mélange air-CO₂, (V) masque à oxygène standard, (VI) deux patches adhésifs connectés au système NIRS (Invos 5100C) et (VII) l'oxymètre de pouls connecté à l'index du sujet.

B (en bas) Schéma du paradigme d'inhalation constitué de trois phases successives.

Un paradigme d'inhalation de type bloc de 12 min (Figure 24 B) a été défini : normoxie (5 min, bloc de base) - hypercapnie (2 min, bloc de stimulation) - normoxie (5 min bloc de post-stimulation). Le gaz normoxique était de l'air, là où le mélange de gaz hypercapnique était

composé de 8% de dioxyde de carbone, 21% d'oxygène et 71% d'azote. Ces gaz ont été délivrés aux sujets via un réseau de tubes en forme de Y. Les extrémités supérieures du Y étaient reliées à une prise d'air murale du CHU et à une bouteille de gaz pour le mélange hypercapnique (Bactal 4, Air liquide, France). L'extrémité inférieure du Y était relié à un masque à oxygène standard. Le mélange d'air et de gaz hypercapnique a été livré à l'aide d'un débitmètre manuel à un débit de 15 L.min⁻¹. Pour limiter les artefacts, l'acquisition NIRS commençait toujours après un court délai (d'environ 20-30 secondes) pour prendre en compte le changement de position du sujet (station « debout » à « allonger »), la mise en place du masque (ligne de base) et permettre au sujet de se détendre. Les variations de rStO₂ associés à l'inhalation de mélange hypercapnique ont été mesurés par l'oxymètre NIRS pendant toute la durée du paradigme d'inhalation. Avant le démarrage du protocole, les sujets se sont vus demandés de respirer à leur propre rythme tout au long de l'acquisition, pour l'influence des facteurs physiologiques qui pourraient provoquer des changements de CBV. Par ailleurs, la fréquence cardiaque a été mesurée en continue pour chaque sujet par l'intermédiaire d'un oxymètre de pouls (Radical7, Masimo, USA) placé sur l'index gauche dans le but d'évaluer un éventuel impact du protocole hypercapnique sur la fonction cardiaque.

1.3. Extraction des données

L'enregistrement des données brutes de la fréquence cardiaque ainsi que l'extraction des données brutes de la NIRS ont été effectuées via des scripts personnels dédiés sous Matlab™ 2018a (Mathworks, Cambridge, UK).

Les données de fréquence cardiaque ont été enregistrées par l'intermédiaire d'un câble RS32 reliant le Radical 7 à un des ports USB du PC. Un script Matlab a été créé pour enregistrer automatiquement l'heure de lancement de l'expérimentation, sauvegarder la fréquence cardiaque toutes les secondes ($f=1\text{Hz}$) et tracer son décours temporel en temps réel. Ces données ont ensuite été stockées sous la forme d'un fichier Matlab (.mat) pour chaque sujet.

Pour garantir la bonne synchronisation des données de fréquence cardiaque et NIRS, l'heure de l'INVOS 5100C était synchronisée avec l'heure du PC d'acquisition avant chaque expérimentation. Les données NIRS étaient ensuite sauvegardées sur une clé USB en sortie de l'oxymètre sous la forme d'un fichier texte ASCII. Chaque ligne de ce fichier contenait l'heure d'enregistrement et les deux valeurs de rStO₂ gauche et droite. Ces données étaient enregistrées avec une période d'environ 6s et une résolution d'un point de pourcentage. Un script dédié a été conçu pour extraire les données du fichier texte et les synchroniser sur le temps d'acquisition à partir du fichier Matlab.

A partir des données brutes de la fréquence cardiaque et de la rStO₂, trois approches ont été menées pour analyser le signal : l'analyse par la fonction de réponse hémodynamique (HRF), l'analyse par estimation d'une fonction de transfert (tfest) et l'identification paramétrique. Le principe et les résultats de ces méthodes seront décrits dans les sections suivantes.

2. Analyse univariée des modèles HRF et tfest

2.1. Description des modèles

La dynamique de la vasoréactivité cérébrale consécutive à un stimulus hypercapnique est la conséquence d'un ensemble de phénomènes complexes (passage alvéolaire du CO₂, transit artériel des poumons au cerveau, mécanismes de vasodilatation cérébral, etc.). Sur la base de ce postulat, nous avons émis l'hypothèse de l'existence d'une fonction de transfert entre le stimulus d'entrée et le signal de sortie de chaque sujet. Cette fonction de transfert prendrait la forme d'un produit de convolution tel que :

$$rStO2_{mod} = B_{mod} * FT$$

avec $rStO2_{mod}$ la modélisation de la saturation régionale en oxygène de l'hémoglobine tissulaire, B_{mod} la modélisation sous forme d'un signal carré du stimulus hypercapnique, * l'opérateur mathématique du produit de convolution et FT la fonction de transfert recherchée.

Nous avons donc recherché différents types de fonction de transfert susceptible de simuler le décours de la saturation régionale en oxygène de l'hémoglobine tissulaire expérimentale ($rStO2_{exp}$) pour chaque sujet. Une fois la fonction de transfert défini, nous avons évalué les paramètres de cette fonction pour chacun des sujets.

1^{ère} méthode : la fonction de réponse hémodynamique (HRF)

Le principe de ce modèle repose sur l'hypothèse secondaire que la fonction de transfert du sujet est équivalente à la fonction de la réponse hémodynamique cérébrale (HRF). Cette fonction correspond à la réponse de la dynamique artérielle consécutive à une activité cérébrale locale. La HRF peut être représentée par l'équation suivante :

$$HRF(a, b, k) = k * \left(\frac{t^{a-1} \cdot e^{-\frac{t}{b}}}{b^a * \text{gamma}(a)} \right)$$

avec a , b et k des constantes et $\text{gamma}(a) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{a-1} dt$ pour $a \in \mathbb{R}^+$

L'équation de $rStO2_{mod}$ devient alors :

$$rStO2_{mod}(a, b, k) = B_{mod} * HRF(a, b, k)$$

Pour que le $rStO2_{mod}$ corresponde le plus fidèlement possible aux signaux expérimentaux $rStO2_{exp}$ gauche et droit de chaque sujet, les 3 paramètres d'intérêt (a , b , k) ont ensuite été estimés en utilisant une optimisation des moindres carrés (MATLAB, Mathworks). Cet algorithme consiste à calculer $rStO2_{mod}$ en optimisant a , b et k pour que la moyenne quadratique des différences entre le signal expérimental et le signal modélisé soit minimal. En bref, cette méthode tente de trouver les valeurs optimales de chacun des paramètres qui résout le problème suivant :

$$\min_{\text{paramètres}} \|rStO_{2_{mod}}(\text{paramètres}, t) - rStO_{2_{exp}}(t)\| = \min_{\text{paramètres}} \sum_i \left(rStO_{2_{mod}}(\text{paramètres}, t_i) - rStO_{2_{exp}}(t_i) \right)^2$$

2^{ème} méthode : L'estimation d'une fonction de transfert (tfest)

La fonction Matlab tfest (pour « transfer function estimation ») calcule directement une fonction de transfert entre les données d'entrée et de sortie, c'est-à-dire entre le modèle du stimulus hypercapnique et la rStO₂exp.

Nous avons modélisé la fonction de transfert à la manière d'un filtre numérique. Le nombre de pôle a été fixé à 2 et le nombre de zéros à 1. L'équation mathématique dans le domaine de Laplace de notre fonction de transfert FT est donc la suivante :

$$FT(s) = \frac{n1 s + n2}{d1 s^2 + d2 s + d3}$$

avec FT la fonction de transfert, s la variable de résolution, ni le coefficient « numérateur » d'ordre i et di le coefficient « dénominateur » d'ordre

Pour identifier les paramètres de cette équation, la fonction tfest regroupe plusieurs algorithmes d'optimisation différents. La sélection de l'algorithme d'optimisation est réalisée automatiquement par la fonction tfest en fonction de divers facteurs, notamment l'échantillonnage du modèle à estimer (continue vs discret) et les données utilisées pour l'estimation (continue vs discret, domaine temporel vs fréquentiel). Pour notre paradigme, nous cherchions à estimer une fonction de transfert continue à partir de données discrètes dans le domaine temporel. Dans ce cas, la fonction tfest initialise les paramètres à estimer à l'aide de la méthode IV (Instrument Variable). Après initialisation, les 4 paramètres (n1, n2, d2, d3) sont optimisés par itération à l'aide d'une combinaison successive de 4 algorithmes non linéaire de recherche par moindres carrés (algorithme de Gauss-Newton, une méthode adaptative de sous-espaces de Gauss-Newton, algorithme de Levenberg-Marquardt et méthode de la plus grande pente). L'objectif principal de cette fonction reste de minimiser la norme de l'erreur entre la rStO₂ modélisée et expérimentale.

Dans le but de pouvoir comparer les deux méthodes d'obtention de fonction de transfert (HRF et tfest), le prétraitement des données et les analyses effectués ont été réalisés à l'identique pour chacune de ces méthodes. Le détail de ces procédés sont décrit dans les deux sections suivantes.

2.2. Prétraitement des données

Les données brutes NIRS ont été récupérées tel que décrit dans la section 1.3 du Chapitre 3. Les données de chaque sujet ont ensuite été suréchantillonnées à 1Hz par interpolation linéaire. Puis, la tendance de chaque signal a été approximé par une droite affine sur la première phase dite de « baseline » avant d'être soustraite sur l'intégralité du signal. Ces prétraitements ont été exécutés sous Matlab™ 2018a (Mathworks, Cambridge, UK).

2.3. Analyse des données

Evaluation de la qualité des modèles

Nous avons utilisé l'erreur absolue moyenne (MAE) pour parvenir à évaluer la qualité d'ajustement des modèles sur les valeurs expérimentales. :

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^N |rStO_{2_{mod}}(parametres, t_i) - rStO_{2_{exp}}(t_i)|}{N}$$

La qualité globale du modèle a ensuite été jugée satisfaisante si la MAE était sous la résolution du dispositif NIRS, ce qui correspond à $MAE < 1$ (en point de pourcentage de $rStO_2$). Les moyennes gauche et droite de chaque MAE ont également été estimées à partir des sujets.

Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres

Une analyse univariée de la tendance centrale et de la dispersion a été évaluée pour décrire la distribution des valeurs des paramètres droit et gauche (moyenne, écart-type (SD) et écart-type relatif (RSD), médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile). Pour évaluer les différences possibles de valeurs des paramètres entre les mesures gauche et droite, nous avons calculé le pourcentage d'asymétrie relative (PRA) entre la moyenne des paramètres gauche et droit et l'écart-type comme suit :

$$PRA_{moyenne} = \frac{|moyenne(parametre_G) - moyenne(parametre_D)|}{\max(|moyenne(parametre_G)|, |moyenne(parametre_D)|)}$$

et

$$PRA_{SD} = \frac{|SD(parametre_G) - SD(parametre_D)|}{\max(|SD(parametre_G)|, |SD(parametre_D)|)}$$

Comme son équation l'indique, le PRA a été défini pour permettre d'évaluer la norme de la différence gauche/droite en la normalisant sur la norme de l'amplitude maximale de ces valeurs. Le PRA a pour avantage de permettre la comparaison de l'asymétrie de chaque paramètre en évitant des biais d'interprétation dû au signe ou à des différences d'amplitudes. Cette uniformisation a pour inconvénient de rendre le PRA moins facilement interprétable à la première lecture. Pour faciliter la compréhension de cet outil, voici un tableau récapitulatif

de la valeur du PRA en fonction du pourcentage de différences relatives entre la norme des valeurs gauche et droite étudiées :

Tableau 3 : Valeurs du PRA en fonction du pourcentage de différences relatives

PRA	0	0,05	0,09	0,20	0,25	0,33	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00
$X = \frac{\max(G, D)}{\min(G, D)}$	0%	5%	10%	25%	33%	50%	100%	150%	233%	400%	900%	$+\infty$

Dans l'ensemble des analyses ci-après, nous considèrerons le seuil de significativité du PRA à 0.25 (soit 33% d'écart relatif entre les valeurs gauche et droite). En dessous de ce seuil, les paramètres seront considérés comme symétrique et au-dessus, comme asymétrique.

Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres

Le test de Shapiro-Wilk a été appliqué pour évaluer la normalité de chacun des paramètres et établir le type de statistique de corrélation à utiliser. Ensuite, deux analyses bivariées ont été effectuées à l'aide de tests non paramétriques (test de rang signé Wilcoxon bilatéral et test de corrélation de Spearman). Les coefficients de corrélation de concordance de Lin ont été calculés pour chacun des paramètres afin d'étudier la latéralisation entre les valeurs gauche et droite.

2.4. Résultats

Evaluation de la qualité du modèle

Tableau 4 : Évaluation de la qualité du modèle HRF

Sujet	MAE de la méthode HRF					
	Baseline		Stimulation		Post-stimulation	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
C01	0,46	0,37	0,49	0,40	2,32	0,94
C02	0,86	0,66	0,49	0,31	3,81	6,45
C03	0,43	0,60	0,51	0,57	1,36	1,01
C04	0,69	0,74	1,07	1,18	2,56	3,26
C05	0,57	0,53	0,38	0,42	3,33	2,77
C06	0,80	0,95	0,82	0,70	4,52	6,54
C07	0,24	0,40	0,31	0,68	0,13	1,13
C08	0,51	0,65	0,48	0,58	1,74	1,31
C09	0,72	0,47	0,35	0,29	2,98	2,21
C10	0,49	0,49	0,29	0,30	1,05	0,87
C11	0,48	0,42	0,36	0,37	1,52	1,82
Moyenne ± SD	0.57 ± 0.18	0.57 ± 0.17	0.50 ± 0.24	0.53 ± 0.26	2.30 ± 1.30	2.57 ± 2.09

Pour la méthode HRF, les résultats de l'erreur absolue moyenne (MAE) de chaque canal sont visibles dans le Tableau 4. Les valeurs gauche et droite des MAE_{baseline} et MAE_{stimulation} étaient inférieures à 1 point de pourcentage de rStO₂ pour l'ensemble des canaux à l'exception de ceux d'une personne (Sujet « C04 », stimulation MAE_{stimulation} gauche = 1.07, stimulation MAE_{stimulation} droit = 1.18). Le constat est inversé pour les MAE_{post-stimulation} : 19 des 22 canaux dépasse le point de pourcentage de rStO₂, soit 86% d'entre eux (avec mêmes certains canaux dont les valeurs sont supérieures à 6 points de pourcentage). La moyenne des MAE sur les sujets était environ 5 fois plus importante pour les blocs de post-stimulation que pour les blocs de baseline et stimulation.

Tableau 5 : Évaluation de la qualité du modèle tfest

Sujet	MAE de la méthode tfest					
	Baseline		Stimulation		Post-stimulation	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
C01	0,46	0,37	0,25	0,39	1,87	2,04
C02	0,86	0,66	0,47	0,31	3,71	6,06
C03	0,43	0,60	0,33	0,46	1,69	5,45
C04	0,69	0,74	0,57	0,68	2,33	3,01
C05	0,57	0,53	0,33	0,33	3,37	2,77
C06	0,80	0,95	0,80	1,65	4,59	6,78
C07	0,24	0,40	0,17	0,40	0,38	1,01
C08	0,51	0,65	0,46	0,50	1,96	1,09
C09	0,72	0,47	0,46	0,32	3,05	2,16
C10	0,49	0,49	0,33	0,46	2,78	2,34
C11	0,48	0,42	0,38	0,35	1,60	1,83
Moyenne ± SD	0.57 ± 0.18	0.57 ± 0.17	0.41 ± 0.17	0.53 ± 0.39	2.49 ± 1.17	3.14 ± 2.02

Pour la méthode tfest, les résultats de la MAE sont détaillés dans le Tableau 5. Les valeurs gauche et droite des MAE_{baseline} et MAE_{stimulation} étaient inférieures à 1 point de pourcentage de rStO2 pour l'ensemble des canaux à l'exception d'un seul d'entre eux (Sujet « C06 », stimulation MAE_{stimulation} droit = 1,65). Concernant les valeurs de MAE_{post-stimulation}, la quasi-totalité des canaux dépasse le point de pourcentage de rStO2 (21 sur 22). La moyenne des MAE sur les sujets était de l'ordre de 5 à 7 fois plus importante pour les blocs de post-stimulation que pour les blocs de baseline et stimulation.

Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres

Tableau 6 : Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres du modèle HRF

	Moyenne SD RSD						PRA		Q1 médiane Q3					
	Gauche			Droite			Moyenne	SD	Gauche			Droite		
a	18,03	32,47	180,14	10,58	11,25	106,32	0,41	0,65	2,25	6,61	19,63	2,05	7,28	12,28
b	13,19	14,95	113,35	10,14	10,34	101,96	0,23	0,31	1,99	7,73	23,32	2,57	6,79	10,06
k	6,04	3,85	63,78	6,30	4,42	70,17	0,04	0,13	1,78	4,70	9,48	3,05	3,99	8,70

Les résultats de l'analyse univariée des 3 paramètres de la HRF sont exposés dans le Tableau 6. Les moyennes et l'écart-type des paramètres a et b présentent des asymétries importantes entre le côté gauche et le côté droit ($0.23 < PRA_{moyenne} < 0.41$, $0.31 < PRA_{SD} < 0.65$). La valeur moyenne et l'écart-type du paramètre k sont fortement symétriques entre le côté gauche et le côté droit. ($PRA_{moyenne} = 0.04$, $PRA_{SD} = 0.13$). Les valeurs RSD indiquent toutefois une forte

dispersion de l'ensemble des paramètres a et b ($102\% < RSD < 180\%$). La dispersion du paramètre k est cependant plus restreinte ($RSD_G = 64\%$ et $RSD_D = 70\%$).

Tableau 7 : Caractéristiques de dispersion et de latéralité des paramètres du modèle tfest

	Moyenne SD RSD						PRA		Q1 médiane Q3					
	Gauche			Droite			Moyenne	SD	Gauche			Droite		
n1	-0,40	0,34	83,15	-0,64	1,34	207,98	0,37	0,75	-0,858	-0,391	-0,107	-0,705	-0,278	-0,046
n2	0,04	0,04	121,26	0,11	0,31	279,51	0,66	0,85	0,003	0,021	0,057	0,003	0,022	0,031
d2	0,19	0,18	91,29	0,33	0,68	206,34	0,41	0,74	0,017	0,139	0,392	0,000	0,164	0,244
d3	0,01	0,01	71,37	0,01	0,02	193,68	0,20	0,71	0,001	0,007	0,012	0,001	0,005	0,007

Le Tableau 7 ci-dessus présente les résultats des 4 paramètres de la méthode tfest. Les moyennes et l'écart-type des paramètres n1, n2, et d2 montrent une forte asymétrie ($0.37 < PRA_{moyenne} < 0.66$, $0.71 < PRA_{SD} < 0.85$). Seul le paramètre d3 montre une légère symétrie entre le côté gauche et le côté droit pour sa moyenne ($PRA_{moyenne} = 0.20$). Les valeurs RSD reflètent une forte dispersion de l'ensemble des paramètres. De plus, la dispersion est relativement plus importante du côté droit ($194\% < RSD_D < 280\%$) que du côté gauche ($71\% < RSD_G < 121\%$) pour chacun des paramètres.

Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres

Tableau 8 : Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres HRF

	Test de normalité Shapiro-Wilk		Test de rang signé Wilcoxon	Corrélation de Spearman		Coefficient de concordance de Lin
	W	p-value	p-value	Rho	p-value	CCC
a	0,47	$2,7 \cdot 10^{-7}$	1	0,57	0,47	0,03
b	0,78	$3,4 \cdot 10^{-4}$	0,62	0,46	0,78	0,67
k	0,86	$4,5 \cdot 10^{-3}$	0,85	0,81	0,86	0,92

Les résultats de l'analyse bivariée des 3 paramètres de la HRF sont visibles dans le Tableau 8. Le test de Shapiro-Wilk a montré de façon significative qu'aucun paramètre ne semble suivre une loi de distribution normale ($p < 10^{-2}$). Il existe une corrélation significative entre les valeurs gauche et droite du paramètre k (corrélation de Spearman, $p = 2 \cdot 10^{-3}$). Malgré une forte tendance, les paramètres a et b ne montrent pas de dépendances significatives entre leurs valeurs gauche et droite (p-values de a et b respectivement de 0.06 et 0.13). Aucun paramètre n'a montré de latéralisation systématique significative à l'échelle du groupe (test de rang signés de Wilcoxon pour chaque différence gauche / droite des paramètres bruts, $p > 0,05$). Selon Altman¹¹⁹, le coefficient de corrélation de concordance de Lin entre les valeurs gauche

et droite ne montre pas de corrélation pour a (CCC = 0,03) et une excellente corrélation pour k (CCC = 0,92)

Tableau 9 : Tests statistiques de normalité et de latéralisation des paramètres tfest

	Test de normalité Shapiro-Wilk		Test de rang signé Wilcoxon	Corrélation de Spearman		Coefficient de concordance de Lin
	W	p-value	p-value	Rho	p-value	CCC
n1	0,45	$2,0 \cdot 10^{-7}$	0,62	0,56	0,06	0,22
n2	0,28	$1,5 \cdot 10^{-8}$	0,91	0,50	0,10	0,25
d2	0,44	$1,6 \cdot 10^{-7}$	0,85	0,50	0,10	0,19
d3	0,47	$3,0 \cdot 10^{-7}$	0,15	0,69	0,02	0,18

Les résultats de l'analyse bivariée des 4 paramètres de la méthode tfest sont visibles dans le Tableau 9. Le test de Shapiro-Wilk s'est révélé significatif pour chaque paramètre, ce qui signifie qu'aucun paramètre ne s'avère suivre une loi de distribution gaussienne ($p < 10^{-6}$). Une corrélation significative a été trouvée entre les valeurs gauche et droite du paramètre d3 (corrélation de Spearman, $p = 0.02$). Les résultats des paramètres n1, n2 et d2 affichent, eux, une tendance importante sans pour autant établir de dépendances significatives entre leurs valeurs gauche et droite ($0.06 \leq p \leq 0.10$). Aucun paramètre n'a montré de latéralisation systématique significative à l'échelle du groupe (test de rang signés de Wilcoxon pour chaque différence gauche / droite des paramètres bruts, $p > 0,05$). Selon Altman¹¹⁹, le coefficient de corrélation de concordance de Lin entre les valeurs gauche et droite était médiocre pour l'ensemble des paramètres ($CCC < 0.30$).

2.5. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer la réponse de la saturation en oxygène cérébral consécutive à une stimulation hypercapnique basée sur l'inhalation de CO₂ chez des sujets témoins. Pour y parvenir, nous avons établi des modèles d'ajustement de courbes pour extraire des paramètres quantifiables de la dynamique des signaux NIRS et ainsi pouvoir les analyser au niveau intra-individuel puis inter-individuel.

Les modèles ont été mis en place selon deux approches. Le premier modèle « HRF » est un modèle basé sur une approche physiologique. La fonction de réponse hémodynamique (HRF) correspond à l'équation représentant l'augmentation locale du débit sanguin consécutive à une activité cérébrale. En sélectionnant cette fonction, nous avons essayé de voir si ce modèle bien connu de l'hémodynamique cérébral pouvait être une méthode d'ajustement fiable pour décrire notre paradigme de stimulation, c'est-à-dire s'il pouvait être en capacité de caractériser également une augmentation de la saturation en oxygène cérébrale induite par hypercapnie consécutive à une inhalation de CO₂. La seconde méthode (tfest) s'inspire de techniques de filtrage issu du domaine de l'électronique. Ce modèle repose sur la recherche d'une fonction de transfert directe entre le signal d'entrée (paradigme ON-OFF de stimulation hypercapnique) et le signal de sortie (saturation en oxygène cérébrale) sous la forme d'une équation aux différences. Nous avons ainsi automatisé l'obtention de deux jeux de paramètres d'intérêts (3 pour la HRF et 4 pour tfest) dont le but était de modéliser et de caractériser fidèlement la réponse rStO₂ gauche et droite de tous les sujets sains tout au long de l'acquisition. Dans la suite de cette discussion, nous comparerons, point par point, les deux modèles entre eux.

Les résultats de qualité des méthodes HRF et tfest sont équivalents. Malgré une moyenne des erreurs absolue inférieure à l'échelle de résolution lors de la phase de stimulation, de nombreux canaux présentent des écarts entre signaux expérimentaux et modélisés supérieur à ce seuil. Ce résultat s'accroît lors de la phase de post-stimulation : le nombre de canaux dépassant le seuil de résolution et l'amplitude de l'erreur augmentent ce qui a pour effet de faire passer la moyenne de groupe bien au-delà du point de pourcentage de l'échelle de résolution. Pour comprendre ces résultats, une analyse complémentaire de la dynamique des modèles et des signaux expérimentaux est nécessaire. Cette analyse visuelle met en évidence deux limitations de nos modèles. La transition entre deux phases d'inhalation constitue la principale limite de ces deux modèles. En effet, certains sujets peuvent présenter un délai entre le début de la stimulation et la croissance du signal ou/et un délai entre la fin de la stimulation et la décroissance du signal. Les deux modèles ont des difficultés d'adaptation à ces décalages temporels. En cas de délai à la fois à la stimulation et à la post-stimulation, les signaux modélisés donnent une impression de déphasage temporel par rapport aux signaux expérimentaux à l'échelle du paradigme. La seconde limitation est mise en exergue lors de la post-stimulation. La méthode tfest surclasse généralement la méthode HRF pour modéliser le phénomène de décroissance. Ce résultat s'explique par la nature même du modèle HRF : dû à sa convergence en zéro en phase de post-stimulation, ce modèle s'avère inadapté à des

décroissances se prolongeant sous le seuil de la baseline. Ces limitations expliquent à elles seules le caractère peu satisfaisant des résultats de qualité des modèles.

L'objectif de ces méthodes était d'évaluer la latéralisation des paramètres reflétant indirectement la réponse hémodynamique consécutive à une hypercapnie au sein d'une cohorte de sujets sains. Pour chacune des méthodes, nous proposons de discuter maintenant des résultats de latéralisation des paramètres. Commençons par la méthode HRF. Tout d'abord, le test de Lin ne montre aucune corrélation entre les côtés gauche et droit des paramètres propre à la HRF, à savoir les paramètres a et b. Les valeurs de PRA montrent que ces paramètres possèdent une dispersion importante. Ces résultats sont certainement dû à la codépendance entre les paramètres a et b au sein de la fonction de réponse hémodynamique. Seul le paramètre k possède des valeurs sensiblement équivalentes entre les côtés gauche et droit comme l'attestent ses PRA de moyenne et d'écart-types. Le coefficient de corrélation de Lin confirme une corrélation entre les côtés gauche et droit du paramètre k. Pour autant, les résultats du test de Wilcoxon n'ont pas mis en évidence de latéralisation significative d'un des paramètres au niveau du groupe. L'ensemble de ces résultats tendent à montrer que l'amplitude des réponses sont équivalente entre les côtés gauche et droit (paramètre k) malgré des réponses aux allures différentes (paramètres a et b).

Concernant la méthode tfest, le test de concordance de Lin ne parvient, pour aucun paramètre, à mettre en évidence de corrélation entre les valeurs gauche et droite. Les PRA de la moyenne et de l'écart-type soulignent une dispersion importante de ces paramètres, dispersion accentuée du côté droit. Cependant, les résultats du test de Wilcoxon n'ont pas permis d'identifier de latéralisation significative d'un des paramètres au niveau du groupe. Ces résultats négatifs sont certainement explicables par la codépendance des paramètres au sein de la combinaison linéaire de la fonction de transfert.

Considérations méthodologiques

Nous avons comparé les résultats des deux méthodes et détecter deux limitations importantes à nos modèles.

Le principal problème est commun aux deux modèles. De par la convolution avec la représentation de la stimulation en tant que signal d'entrée, les deux modèles sont intrinsèquement contraints dans le temps. Cela signifie que les modèles ne peuvent pas prendre en considération les délais au démarrage de la stimulation (entre le déclenchement mécanique de la stimulation et la montée du signal) et en début de post-stimulation (entre l'arrêt de la stimulation et la décroissance du signal). N'étant pas adaptés pour la prise en compte de ce phénomène, les délais sont grossièrement corrigés par le modèle par des compensations approximatives du signal de part et d'autre de l'interface entre deux phases d'inhalation.

Le second problème concerne la difficulté d'interprétation des différents paramètres. Les paramètres a et b de la méthode HRF et l'ensemble des paramètres de la méthode t_{fest} présentent une interdépendance au sein de l'équation du modèle et ne sont pas suffisamment explicite. Ils ne facilitent donc pas une interprétation rapide et intelligible de l'impact de ces paramètres sur la dynamique du signal.

En conclusion, ces modèles n'ont pas pleinement complété leurs objectifs de qualité de modélisation et d'analyse de latéralisation. Ils ont en revanche permis de mieux définir les besoins d'élaboration de notre futur modèle. Nous avons réalisé un modèle *a priori* d'identification paramétrique pour tenter de répondre à ces deux problèmes. Les caractéristiques de ce modèle sont présentées dans le chapitre suivant.

3. Analyse univariée de l'identification paramétrique

3.1. Méthode

Description du modèle

Un modèle de rStO₂ (rStO₂_{mod}) a été défini en s'appuyant sur la dynamique globale du rStO₂_{exp} moyen au cours de l'expérimentation. Ce modèle est composé de trois phases de dynamiques distinctes, une pour chaque bloc d'inhalation (Figure 25 B). Nous avons émis l'hypothèse que l'ensemble de la réponse rStO₂ induite par l'hypercapnie peut être séparée en une série de trois fonctions avec une dynamique linéaire du premier ordre. Le bloc de stimulation possède une dynamique de premier ordre retardée entre l'initiation de la phase de stimulation et la modulation du rStO₂_{exp} moyen. Ce bloc peut être modélisé par une fonction mono-exponentielle croissante. A l'arrêt de la stimulation, le signal expérimental présente également une dynamique de premier ordre et un retard qui peut être modélisé par une fonction exponentielle décroissante. A cette dynamique s'ajoute un modèle de tendance affine. A la lecture du rStO₂_{exp} moyen, les courbes exponentielles de stimulation et de post-stimulation étaient asymétriques.

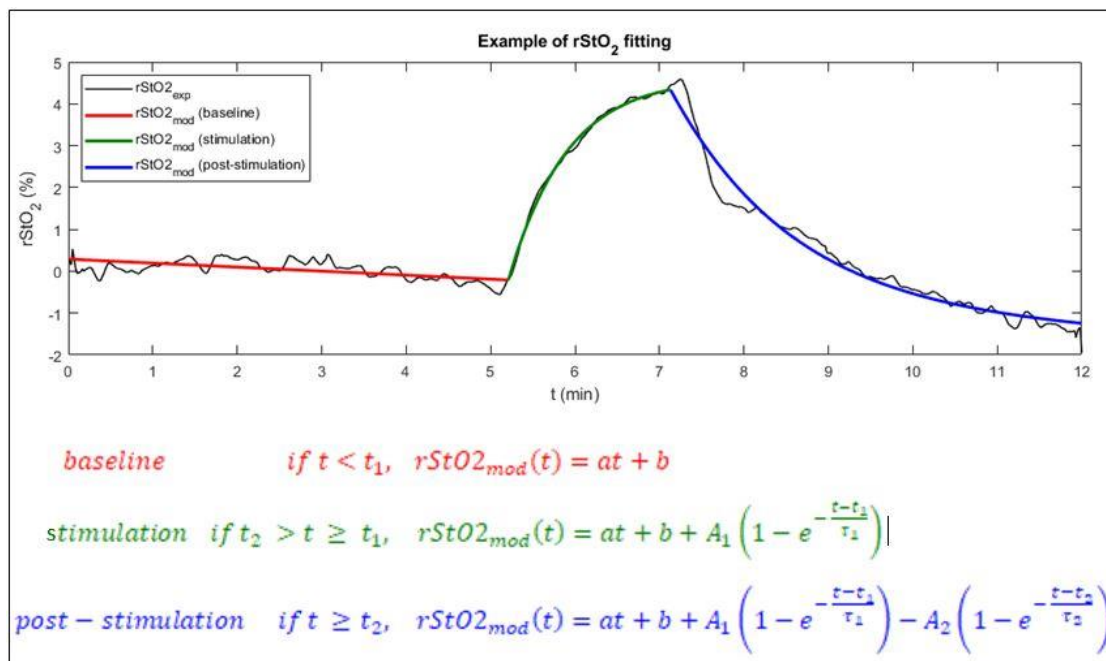


Figure 25 : A (en haut) Comparaison de l'ajustement de rStO₂ entre les signaux expérimentaux et modélisés. En noir, la moyenne bilatérale de l'oxygénation tissulaire régionale obtenue à partir de la cohorte. Les courbes rouge, verte et bleue représentent respectivement la ligne de base, les blocs de stimulation et de post-stimulation. Chacune de ces courbes correspond aux équations du modèle, configuré avec les valeurs des paramètres après optimisation (voir équation 1)

B (en bas) Équations décrivant la dynamique des trois blocs d'inhalation où a et b sont des coefficients, A₁ est l'amplitude de la croissance, t₁ est le retard de stimulation, τ₁ est la constante de temps de la réponse de stimulation, A₂ est l'amplitude de la décroissance, t₂ est le délai de post-stimulation, et τ₂ est la constante de temps du bloc de post-stimulation.

Ces 8 paramètres d'intérêt ($a, b, A_1, t_1, \tau_1, A_2, t_2, \tau_2$) ont ensuite été estimés pour correspondre à la fois aux signaux expérimentaux $rStO_2$ gauche et droit ($rStO_{2exp}$) de chaque sujet, en utilisant une optimisation a priori des moindres carrés sous contrainte (lsqcurvefit, MATLAB, Mathworks). Cet algorithme utilise une méthode à région de confiance basée sur une méthode de Newton, comme décrit par Coleman et al^{120,121}. En résumé, cette méthode tente de trouver les valeurs optimales de chacun des paramètres qui résout le problème suivant :

$$\min_{parametres} ||rStO_{2mod}(parametres, t) - rStO_{2exp}(t)|| = \min_{parametres} \sum_t (rStO_{2mod}(parametres, t_i) - rStO_{2exp}(t_i))^2$$

Les contraintes que nous avons appliquées aux paramètres sont indiquées dans le Tableau 10 : Contraintes appliquées aux paramètres du modèle. et le résultat de l'algorithme appliqué au signal $rStO_{2exp}$ moyen est présenté sur la Figure 25 A.

Tableau 10 : Contraintes appliquées aux paramètres du modèle.

Parameters (unit)	a (%.s ⁻¹)	b (%)	A ₁ (%)	t ₁ (s)	τ ₁ (s)	A ₂ (%)	t ₂ (s)	τ ₂ (s)
Lower boundaries	-∞	-∞	0	301	0	0	421	0
Upper boundaries	∞	∞	∞	420	∞	∞	720	∞

Evaluation de la qualité du modèle

Nous avons utilisé l'erreur absolue moyenne (MAE) pour parvenir à évaluer la qualité d'ajustement du modèle sur les valeurs expérimentales. :

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^N |rStO_{2mod}(parametres, t_i) - rStO_{2exp}(t_i)|}{N}$$

Une MAE par bloc d'inhalation a ensuite été calculé pour les canaux de chaque sujet : MAE_{baseline}, MAE_{stimulation} et MAE_{post-stimulation}. La qualité globale du modèle a ensuite été jugée satisfaisante si chacune de ces trois MAE était sous la résolution du dispositif NIRS, ce qui correspond à MAE <1 (en point de pourcentage de $rStO_2$). Les moyennes gauche et droite de chaque MAE ont également été estimées à partir des sujets.

Caractéristiques des paramètres

Une analyse univariée de la tendance centrale et de la dispersion a été évaluée pour décrire la distribution des valeurs des paramètres droit et gauche (moyenne, écart-type (SD) et écart-type relatif (RSD), médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile). Pour évaluer les différences possibles de valeurs des paramètres entre les mesures gauche et droite, nous avons calculé le pourcentage d'asymétrie relative (PRA) entre la moyenne des paramètres gauche et droite et l'écart-type comme suit :

$$PRA_{moyenne} = \frac{|moyenne(parametre_G) - moyenne(parametre_D)|}{\max (|moyenne(parametre_G)|, |moyenne(parametre_D)|)}$$

et

$$PRA_{SD} = \frac{|SD(parametre_G) - SD(parametre_D)|}{\max (|SD(parametre_G)|, |SD(parametre_D)|)}$$

Le test de Shapiro-Wilk a été appliqué pour évaluer la normalité de chacun des paramètres et établir le type de statistique de corrélation à utiliser. Ensuite, deux analyses bivariées ont été effectuées à l'aide de tests non paramétriques (test de rang signé Wilcoxon bilatéral et test de corrélation de Spearman). Les coefficients de corrélation de concordance de Lin ont été calculés pour chacun des paramètres afin d'étudier la latéralisation entre les valeurs gauche et droite.

3.2. Résultats

Evaluation de la qualité du modèle

Les résultats de l'erreur absolue moyenne (MAE) de chaque canal sont visibles dans le Tableau 11. Pour tous les sujets, toutes les valeurs gauche et droite de MAE_{baseline} et MAE_{stimulation} étaient inférieures à 1 point de pourcentage de rStO₂. C'était presque le même constat pour la MAE_{post-stimulation}, sauf pour le canal d'un sujet (sujet « C03 », stimulation MAE_{post-stimulation} gauche = 1,10). La moyenne de MAE sur les sujets était environ moitié plus importante pour les blocs de base et post-stimulation que pour le bloc de stimulation.

Caractéristiques des paramètres

Tableau 11 : Erreur absolue moyenne (MAE) pour chaque bloc d'inhalation.

Sujet	MAE					
	Baseline		Stimulation		Post-stimulation	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
C01	0,98	0,73	0,46	0,34	0,46	0,49
C02	0,45	0,37	0,51	0,29	0,28	0,34
C03	0,85	0,65	0,48	0,33	1,10	0,73
C04	0,44	0,62	0,52	0,55	0,55	0,60
C05	0,58	0,52	0,22	0,27	0,29	0,66
C06	0,80	0,94	0,72	0,56	0,63	0,67
C07	0,27	0,45	0,09	0,32	0,29	0,50
C08	0,53	0,64	0,38	0,50	0,44	0,57
C09	0,73	0,45	0,41	0,37	0,65	0,64
C10	0,45	0,47	0,29	0,25	0,82	0,68
C11	0,49	0,41	0,35	0,28	0,51	0,65
Moyenne ± SD	0,60 ± 0,21	0,57 ± 0,17	0,40 ± 0,17	0,37 ± 0,11	0,55 ± 0,25	0,59 ± 0,11

Les résultats de l'analyse univariée des 8 paramètres sont visibles dans le Tableau 12. Les valeurs moyennes et les écarts-types des paramètres a , b , A_1 , t_1 , τ_1 et t_2 sont proches entre le côté gauche et le côté droit. ($0,4\% < PRA_{moyenne} < 13\%$, $5\% < PRA_{SD} < 25\%$). Seules les moyennes et l'écart-type des paramètres A_2 et τ_2 montrent des différences importantes entre le côté gauche et le côté droit ($82\% < PRA_{moyenne} < 90\%$, $83\% < PRA_{SD} < 90\%$). Tous les paramètres conservent le même ordre de magnitude de l'écart-type relatif entre les côtés gauche et droit. Ces valeurs RSD reflètent une forte hétérogénéité de la dispersion des paramètres a , b , A_1 , t_1 , A_2 et τ_2 ($63\% < RSD < 331\%$). En revanche, les valeurs RSD des paramètres t_1 et t_2 reflètent une bonne homogénéité de leur distribution ($RSD < 4\%$).

Tableau 12 : Caractéristiques de dispersion et d'asymétrie des paramètres

	Moyenne SD RSD						PRA		Q1 médiane Q3					
	Gauche			Droite			Moyenne	SD	Gauche			Droite		
a (%.s⁻¹)	-0,003	0,008	NP*	-0,003	0,01	NaN	-3,5	19,8	-0,012	-0,001	0,007	-0,017	0	0,006
b (%)	0,38	1,196	NP*	0,4	1,479	NaN	5,1	19,1	-1,012	0,154	1,835	-0,861	-0,08	2,618
A₁ (%)	7	4	63	8	6	72	12,3	23,5	2	8	11	3	5	17
t₁ (s)	318	9	3	321	12	4	0,8	25,1	306	318	325	308	320	332
τ₁ (s)	43	57	132	48	54	111	10,7	5,4	11	16	96	8	22	132
A₂ (%)	161	504	312	1546	5102	330	89,6	90,1	4	9	24	6	7	15
t₂ (s)	430	10	2	431	12	3	0,4	16,8	421	427	439	421	427	450
τ₂ (s)	8678	28335	327	49316	163301	331	82,4	82,6	23	59	725	29	93	136

*NP : donnée non pertinente

Les résultats de l'analyse bivariée des 8 paramètres sont visibles dans le Tableau 13. Le test de Shapiro-Wilk a montré que tous les paramètres de stimulation et de post-stimulation n'étaient pas distribués selon une loi normale ($p < 0,05$). Ainsi, les valeurs gauche et droite des paramètres de stimulation et de post-stimulation étaient significativement dépendantes à l'exception de τ_1 (gauche vs droite, corrélation de Spearman, $p < 0,05$). Aucune latéralisation systématique significative d'aucun paramètre n'a été trouvée au niveau du groupe (test de classement des signes de Wilcoxon pour chaque différence gauche / droite des paramètres bruts, $p > 0,05$). Selon Altman¹¹⁹, le coefficient de corrélation de concordance de Lin entre les valeurs gauche et droite était excellent pour a, b, t_1 et t_2 ($CCC > 0,80$) et médiocre pour A_2 ($CCC < 0,30$).

Tableau 13 : Analyses statistiques de latéralité et de normalité des paramètres

	Test de normalité Shapiro-Wilk		Test de rang signé Wilcoxon	Corrélation de Spearman		Coefficient de concordance de Lin
	W	p-value	p-value	Rho	p-value	CCC
a (%.s⁻¹)	0,97	0,76	0,97	0,96	$p < 10^{-3}$	0,92
b (%)	0,97	0,79	0,97	0,96	$p < 10^{-3}$	0,92
A₁ (%)	0,89	0,02	0,37	0,69	0,02	0,78
t₁ (s)	0,91	0,04	0,24	0,79	$6,10^{-3}$	0,87
τ₁ (s)	0,70	$p < 10^{-3}$	0,90	0,58	0,07	0,59
A₂ (%)	0,25	$p < 10^{-3}$	0,90	0,68	0,03	0,18
t₂ (s)	0,84	$2,10^{-3}$	0,36	0,91	$p < 10^{-3}$	0,80
τ₂ (s)	0,27	$p < 10^{-3}$	0,70	0,82	$4,10^{-3}$	0,32

3.3. Discussion

Notre étude visait à évaluer l'impact d'un défi hypercapnique basé sur l'inhalation de CO₂ sur la saturation en oxygène cérébral chez des volontaires sains.

Tout d'abord, il est intéressant de noter que les participants n'ont signalé aucun effet indésirable de l'inhalation de dioxyde de carbone comme l'anxiété, les crises de panique ou les maux de tête et n'ont enregistré aucun effet indésirable pendant ou dans les heures suivant la stimulation, confirmant ainsi que cet hypercapnique la méthodologie de l'inhalation de gaz est un protocole clinique sûr¹²². L'absence de ces symptômes pourrait être due aux explications données aux sujets avant l'acquisition sur les sensations d'inconfort potentiel et également à la durée totale de stimulation assez courte de 2 minutes par rapport aux études IRM^{115,123}.

Cependant, il y avait une augmentation significative de la FC pendant le mélange de gaz hypercapnique. La littérature concernant les effets du CO₂ sur la fréquence cardiaque chez l'homme rapporte que la tachycardie peut survenir lors de défis hypercapniques¹²⁴. L'origine de ce changement est difficile à identifier en raison du fait que les protocoles expérimentaux de la littérature comprenaient soit des concentrations élevées de périodes de CO₂ par inhalation prolongée de mélange de gaz hypercapniques^{125,126} ($\geq 7\% \text{ CO}_2, \geq 15 \text{ min}$) ou d'autres facteurs (non évalués) qui auraient pu causer du stress ou de l'inconfort lors des acquisitions. Dans la présente étude, même avec une dose inhalée de CO₂ relativement faible (8% de CO₂ pendant 2 min), une activité sympathique marquée (augmentation de la FC d'environ 5 battements par minute) a été observée. Cela apparaît conformément à des observations bien connues chez les témoins en réponse à des défis d'hypercapnie modulant le baroréflexe mais aussi pour les réponses vasoconstricteurs chimioréflexes^{127,128}. Dans la présente étude, nous n'avons pas pu évaluer le baroréflexe en raison de l'absence de possibilité de mesures de la pression artérielle moyenne.

A travers cette étude, nous avons voulu définir un modèle d'identification paramétrique robuste afin d'extraire des paramètres non directement quantifiables des signaux NIRS et de les analyser au niveau intra-individuel puis inter-individuel. Nous avons obtenu une mesure automatisée de 8 paramètres d'intérêt permettant de modéliser la réponse rStO₂ de tous les sujets sains tout au long de l'acquisition. La qualité de notre modèle était satisfaisante : comme pour tous les sujets sauf un, l'erreur absolue entre la courbe modélisée et les données réelles est inférieure à la résolution de l'appareil.

À notre connaissance, seules quelques publications traitent de l'algorithme de quantification pour définir le temps NIRS sous un protocole hypercapnique. Ce modèle à 3 blocs (« ligne de base » - « stimulation » - « post-stimulation ») n'avait pas été utilisé auparavant pour tenter de quantifier la réponse hémodynamique NIRS entière à un défi hypercapnique, mais nous n'avons trouvé qu'une seule étude IRM¹²⁹ qui a tenté de quantifier la réponse constante de temps à une stimulation hypercapnique chez les témoins. La moyenne de notre paramètre τ_1 est en accord avec la plage de résultats du paramètre de cette étude précédente ($2 < \tau < 100\text{s}$).

Ainsi, notre modèle apparaît moins contraint et fournit plus d'informations sur le signal NIRS que le modèle empirique présenté dans cette étude.

L'intérêt des paramètres extraits proposés dans cette étude réside dans la capacité de quantifier et de comparer objectivement la réponse NIRS-hypercapnique à l'échelle individuelle (comparaison interhémisphérique) et à l'échelle de cohorte (valeurs moyennes des différents paramètres dans la cohorte). Premièrement, par le caractère non nul du paramètre A_1 moyen, NIRS confirme sa capacité à mettre en évidence la modulation du débit sanguin cérébral par le biais du mécanisme de la vasoréactivité cérébrale, comme décrit dans la littérature¹²⁹⁻¹³¹. Le deuxième objectif de cette étude était d'évaluer la latéralisation des paramètres de réponse NIRS dans une cohorte de volontaires sains. Notre principale hypothèse n'était qu'aucun des paramètres ne montrerait d'effet de latéralisation. Il était basé sur plusieurs hypothèses : notre paradigme de mesure a été spécialement conçu pour évaluer un enregistrement interhémisphérique entre deux régions du cortex préfrontal miroir. Elle était basée sur la symétrie relative de cette région cérébrale par rapport à la réponse CVR à l'hypercapnie chez des volontaires sains¹³². Sur la base de nos résultats, nous proposons de discuter de la latéralisation de tels paramètres en les approchant par bloc d'inhalation. Premièrement, le test de Lin ne montre aucune latéralisation des deux paramètres de base a et b. Étant donné que les deux canaux étaient connectés au même préamplificateur, nous nous attendions à obtenir une tendance équivalente entre les lignes de base droite et gauche. Pour le bloc de stimulation et le bloc de post-stimulation, le test de Lin ne montre aucune latéralisation des paramètres t_1 et t_2 . Ces résultats peuvent s'expliquer par la nature courte, systématique et symétrique du temps de réponse vasculaire maximal aux défis hypercapniques chez des sujets sains¹³³. Les valeurs CCC de A_1 et t_1 ne peuvent pas conduire à une conclusion sur la latéralisation de ces paramètres de stimulation. Les valeurs PRA des moyennes et des écarts types montrent que chacun des paramètres était proche entre les côtés gauche et droit, à l'exception des paramètres A_2 et t_2 . De faibles valeurs CCC de ces deux paramètres confirment son asymétrie. Ces résultats sont probablement dus à de rares valeurs extrêmes induites par un temps d'enregistrement trop court de la rStO₂. Pour les cas de limitations des données d'entrée, la dynamique de décroissance post-stimulation du signal rStO₂_{exp} a supposé une décroissance linéaire, impliquant une surévaluation des paramètres de décroissance exponentielle du modèle. Malgré la dispersion de ces deux derniers paramètres, les résultats du test de Wilcoxon n'ont montré aucune latéralisation significative des autres paramètres au niveau du groupe.

Considérations méthodologiques

Les résultats de cette étude doivent être vus à la lumière de certaines limites. Concernant le protocole expérimental, la distribution du gaz s'est faite manuellement. Malgré l'attention portée aux erreurs de relance, cela peut avoir conduit à une imprécision dans la détermination des paramètres t_1 et t_2 . Dans tous les cas, une méthode automatisée d'administration du gaz peut être préférée.

La principale limitation de notre algorithme réside dans la modélisation de la phase de post-stimulation. En effet, dans le cas de certains sujets dont la relaxation post-stimulation du signal n'impliquait pas un retour à l'équilibre pendant la période d'acquisition, la décroissance du signal a pris la forme d'une ligne droite du fait de cette troncature. Le modèle avait alors tendance à surestimer significativement les paramètres A_2 et τ_2 , les rendant aberrants. Nous recommandons donc a posteriori de prolonger la durée de la phase de post-stimulation jusqu'à ce que l'équilibre du $rStO_{2exp}$ du sujet soit rétabli.

Dans une moindre mesure, la durée de stimulation peut également être insuffisante dans certains cas pour atteindre un plateau. Pris individuellement, les résultats montrent que 8 sujets atteignent un plateau sur les signaux gauche et droit et les 3 autres ne montrent aucun effet de plateau. Pour ces 3 sujets, nous supposons que la durée de la stimulation est insuffisante pour l'atteindre. Nous avons délibérément choisi de limiter la durée de stimulation à 2 minutes afin de trouver un compromis entre la garantie de l'efficacité de la stimulation observable avec la technique NIRS, la minimisation de la durée d'exposition pour correspondre à un futur paradigme d'urgence sur les patients et le bien-être de nos sujets lors de l'expérimentation. Il est à noter que Maresch et al¹³⁴. ont étudié les effets physiologiques et psychologiques de l'inhalation d'air enrichi en CO_2 à 8% pendant 5 min. Ils ont signalé divers symptômes liés à la dose : essoufflement, oppression thoracique, palpitations, transpiration, paresthésie des extrémités et vertiges. Deux sujets ont interrompu le protocole avant la fin de l'expérience. Un tiers des sujets se plaignaient de maux de tête apparus entre 5 et 20 minutes après la fin de l'expérimentation. Nous avons empêché l'apparition de ces sentiments inconfortables dans notre cohorte en raccourcissant la durée de la stimulation à 2 minutes.

Cependant, la courte durée de notre paradigme d'acquisition n'explique pas à elle seule la forte hétérogénéité de la dispersion des paramètres de stimulation et de post-stimulation. Ces résultats peuvent avoir été affectés par la petite taille de notre cohorte. Une fois que d'autres études seront terminées, il sera possible de confirmer avec certitude à partir de ces résultats que les paramètres ne montrent pas de forts effets de latéralisation.

Chapitre 4 :

Conclusion et perspectives

Au cours de cette thèse, un protocole d'investigation clinique a été mis en place pour permettre le déploiement rapide d'un ensemble de systèmes d'enregistrement et de stimulation dans le cadre de la réalisation d'une preuve de concept en milieu hospitalier. L'objectif de ce protocole était d'évaluer la réponse de la saturation en oxygène cérébrale consécutive à une stimulation hypercapnique basée sur l'inhalation de CO₂ chez des sujets témoins. Pour y parvenir, nous avons établi des modèles d'ajustement de courbes pour extraire des paramètres de la dynamique des signaux NIRS et ainsi pouvoir les analyser au niveau intra-individuel et inter-individuel. D'un point de vue clinique, l'estimation automatique des paramètres à partir des signaux expérimentaux est un outil intéressant pour parvenir à comparer quantitativement et de façon intelligible la dynamique des signaux NIRS enregistrés en miroir les uns des autres au cours d'un challenge hypercapnique. Ce protocole préliminaire était une première étape nécessaire pour vérifier sa faisabilité, valider la capacité du modèle à représenter la dynamique de ce phénomène et confirmer l'hypothèse d'une absence de latéralisation significative chez les sujets sains. Nos deux premiers modèles présentaient d'importantes limitations impactant la qualité de l'ensemble des résultats de manière non-négligeable. Ces limitations ont été prises en compte pour l'élaboration d'un modèle d'identification paramétrique robuste, car moins contraint dans le temps et composé de paramètres explicites facilement interprétables.

En perspective, il serait intéressant de réévaluer les distributions de chacun des paramètres issus de cette méthodologie de quantification dans une nouvelle cohorte afin de définir un atlas de paramètres représentatifs de la population témoin. Pour ce faire, il sera nécessaire de reproduire cette étude avec une durée optimale d'acquisition. Une meilleure intégration de données physiologiques (pression artérielle moyenne, surveillance de fraction de CO₂ expiré, etc.) comme régresseurs assurerait par ailleurs une fidélité importante du modèle à la réalité. Il sera enfin important de valider le modèle sur des cohortes plus conséquentes, sélectionnée sur la base d'un examen IRM et répartis en sous-groupes par catégorie d'âge, pour s'assurer de sa reproductibilité. Une fois cet atlas de paramètres établi, une étude clinique sera réalisée sur des patients AVC à l'aide d'un prototype portatif de systèmes d'enregistrement et stimulation couplée. Ce dispositif portatif sera en capacité d'enregistrer des signaux NIRS interhémisphériques simultanés pour évaluer la sensibilité et la spécificité du modèle pour le diagnostic de l'AVC ischémique.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. *Synthèse des recommandations de bonne pratique - Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce*. (2009).
2. Dossier d'information - Accident vasculaire cérébral (AVC). *Inserm - La science pour la santé*
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>.
3. WHO, World Heart Federation & World Stroke Organization. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. (World Health Organization, 2011).
4. Marieb, E. & Hoehn, K. *Anatomie et physiologie humaine*. (Pearson, 2015).
5. Idres, S. Exploration des mécanismes de régulation du tonus vasculaire par les phosphodiesterases des nucléotides cycliques et de leurs altérations dans un modèle d'insuffisance cardiaque. 227.
6. Dunn, J.-O., Mythen, M. G. & Grocott, M. P. Physiology of oxygen transport. *BJA Educ.* **16**, 341–348 (2016).
7. Rink, C. & Khanna, S. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic Acid Cascade in Stroke. *Antioxid. Redox Signal.* **14**, 1889–1903 (2011).
8. Fehm, H. L., Kern, W. & Peters, A. The selfish brain: competition for energy resources. in *Progress in Brain Research* (eds. Kalsbeek, A. et al.) vol. 153 129–140 (Elsevier, 2006).
9. Kety, S. S. & Schmidt, C. F. THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES 1. *J. Clin. Invest.* **27**, 476–483 (1948).
10. Xu, F., Ge, Y. & Lu, H. Non-invasive Quantification of Whole-brain Cerebral Metabolic Rate of Oxygen by MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* **62**, 141–148 (2009).

11. An, H., Lin, W., Celik, A. & Lee, Y. Z. Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using MRI: a volunteer study. *NMR Biomed.* **14**, 441–447 (2001).
12. Zarrinkoob, L. *et al.* Blood flow distribution in cerebral arteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 648–654 (2015).
13. Gosseaume, A., Lejeune, P., De Marco, O. & Urbanczyk, C. Mise au point sur les accidents vasculaires cérébraux. *Rev. Francoph. Orthopt.* **9**, 71–76 (2016).
14. Lippert, H. & Pabst, R. *Arterial Variations in Man: Classification and Frequency.* (J.F. Bergmann-Verlag München, 1985).
15. Krabbe-Hartkamp, M. J. *et al.* Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* **207**, 103–111 (1998).
16. Hendrikse, J., van Raamt, A. F., van der Graaf, Y., Mali, W. P. T. M. & van der Grond, J. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. *Radiology* **235**, 184–189 (2005).
17. Hoksbergen, A. W. J. *et al.* Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* **16**, 191–198 (2003).
18. van Seeters, T. *et al.* Completeness of the circle of Willis and risk of ischemic stroke in patients without cerebrovascular disease. *Neuroradiology* **57**, 1247–1251 (2015).
19. Iadecola, C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 347–360 (2004).
20. Daneman, R. & Prat, A. The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **7**, (2015).
21. Zlokovic, B. V. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron* **57**, 178–201 (2008).
22. Daneman, R. The blood-brain barrier in health and disease. *Ann. Neurol.* **72**, 648–672 (2012).

23. Kuroiwa, T., Ting, P., Martinez, H. & Klatzo, I. The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **68**, 122–129 (1985).
24. Jiao, H., Wang, Z., Liu, Y., Wang, P. & Xue, Y. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult. *J. Mol. Neurosci. MN* **44**, 130–139 (2011).
25. Kim, B. J. *et al.* Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke Treatment. *J. Stroke* **16**, 131–145 (2014).
26. Vavilala, M. S., Lee, L. A. & Lam, A. M. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol. Clin. N. Am.* **20**, 247–264 (2002).
27. Radiopharmaceuticals and Brain Pathophysiology Studied with Pet and Spect - M. Diksic, Richard C. Reba - Google Livres.
28. Ibaraki, M. *et al.* Cerebral vascular mean transit time in healthy humans: a comparative study with PET and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 404–413 (2007).
29. Kamalian, S. *et al.* CT Perfusion Mean Transit Time Maps Optimally Distinguish Benign Oligemia from True “At-Risk” Ischemic Penumbra, but Thresholds Vary by Postprocessing Technique. *Am. J. Neuroradiol.* **33**, 545–549 (2012).
30. Wintermark, M. *et al.* Comparative overview of brain perfusion imaging techniques 1. [/data/revues/01509861/00320005/294/](#) (2008).
31. Hosford, P. S. & Gourine, A. V. What is the key mediator of the neurovascular coupling response? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **96**, 174–181 (2019).
32. Armstead, W. M. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol. Clin.* **34**, 465–477 (2016).

33. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* **18**, 771–775 (1987).
34. Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W. & Nornes, H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* **20**, 45–52 (1989).
35. Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N. & Dorrance, A. M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **304**, H1598-1614 (2013).
36. Résultats de l'étude ODOXA pour la Fondation pour la Recherche sur les AVC | Fondation pour la Recherche sur les AVC. <http://www.fondation-recherche-avc.org/content/r%C3%A9sultats-de-l%C3%A9tude-odoxa-pour-la-fondation-pour-la-recherche-sur-les-avc>.
37. Brott, T. *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* **20**, 864–870 (1989).
38. Zhao, X.-J. *et al.* Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)* **97**, (2018).
39. Vilela, P. & Rowley, H. A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur. J. Radiol.* **96**, 162–172 (2017).
40. Kidwell, C. S. *et al.* Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* **292**, 1823–1830 (2004).
41. Schramm, P. *et al.* Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* **35**, 1652–1658 (2004).

42. Gao, J. *et al.* Visibility of CT Early Ischemic Change Is Significantly Associated with Time from Stroke Onset to Baseline Scan beyond the First 3 Hours of Stroke Onset. *J. Stroke* **19**, 340–346 (2017).
43. Bouchez, L. *et al.* CT imaging selection in acute stroke. *Eur. J. Radiol.* **96**, 153–161 (2017).
44. Muir, K. W., Buchan, A., von Kummer, R., Rother, J. & Baron, J.-C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* **5**, 755–768 (2006).
45. Toyoda, K., Ida, M. & Fukuda, K. Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: an early sign of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **22**, 1021–1029 (2001).
46. González, R. G. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From ‘time is brain’ to ‘physiology is brain’. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **27**, 728–735 (2006).
47. Pexman, J. H. *et al.* Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **22**, 1534–1542 (2001).
48. Fugate, J. E. & Rabinstein, A. A. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist* **5**, 110–121 (2015).
49. Hammoud, K., Lanfranchi, M., Li, S. X. & Mehan, W. A. What is the diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? *Emerg. Radiol.* **23**, 339–344 (2016).
50. Fiebach Jochen B. *et al.* Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* **35**, 502–506 (2004).

51. Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Thomas, B., Shroff, M. M. & Haacke, E. M. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *Radiographics* **29**, 1433–1449 (2009).
52. Copen, W. A. *et al.* In patients with suspected acute stroke, CT perfusion-based cerebral blood flow maps cannot substitute for DWI in measuring the ischemic core. *PLoS ONE* **12**, (2017).
53. Purushotham, A. *et al.* Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **10**, 348–353 (2015).
54. Kranz, P. G. & Eastwood, J. D. Does Diffusion-Weighted Imaging Represent the Ischemic Core? An Evidence-Based Systematic Review. *Am. J. Neuroradiol.* **30**, 1206–1212 (2009).
55. Nagaraja, N., Forder, J. R., Warach, S. & Merino, J. G. Reversible diffusion-weighted imaging lesions in acute ischemic stroke: A systematic review. *Neurology* **94**, 571–587 (2020).
56. Gauvrit, J. -Y. *et al.* Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke. *J. Neurol.* **253**, 631–635 (2006).
57. Aoki, J. *et al.* FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J. Neurol. Sci.* **293**, 39–44 (2010).
58. Thomalla, G. *et al.* DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* **10**, 978–986 (2011).
59. Schaefer, P. W. *et al.* Limited Reliability of Computed Tomographic Perfusion Acute Infarct Volume Measurements Compared With Diffusion-Weighted Imaging in Anterior Circulation Stroke. *Stroke* **46**, 419–424 (2015).

60. Malhotra, K. & Liebeskind, D. S. Collaterals in ischemic stroke. *Brain Hemorrhages* **1**, 6–12 (2020).
61. Liebeskind, D. S. Collateral perfusion: time for novel paradigms in cerebral ischemia. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **7**, 309–310 (2012).
62. Ginsberg, M. D. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology* **134**, 280–292 (2018).
63. Netgen. Oxygénotherapie normobare en médecine aiguë : entre mythes et réalité. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-482/Oxygenotherapie-normobare-en-medecine-aigue-entre-mythes-et-realite>.
64. Lansberg Maarten G. *et al.* RAPID Automated Patient Selection for Reperfusion Therapy. *Stroke* **42**, 1608–1614 (2011).
65. Mlynash Michael *et al.* Refining the Definition of the Malignant Profile. *Stroke* **42**, 1270–1275 (2011).
66. Olivot Jean-Marc *et al.* Impact of Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume on the Success of Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke* **44**, 2205–2211 (2013).
67. Markus, H. S. Cerebral perfusion and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 353–361 (2004).
68. Dani, K. A. *et al.* Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: Definitions and thresholds. *Ann. Neurol.* **70**, 384–401 (2011).
69. Bivard, A., Levi, C., Spratt, N. & Parsons, M. Perfusion CT in Acute Stroke: A Comprehensive Analysis of Infarct and Penumbra. *Radiology* **267**, 543–550 (2013).
70. Butcher, K. *et al.* Perfusion Thresholds in Acute Stroke Thrombolysis. *Stroke* **34**, 2159–2164 (2003).

71. Schaefer, P. W. *et al.* Quantitative Assessment of Core/Penumbra Mismatch in Acute Stroke: CT and MR Perfusion Imaging Are Strongly Correlated When Sufficient Brain Volume Is Imaged. *Stroke* **39**, 2986–2992 (2008).
72. Olivot, J.-M. *et al.* Optimal Tmax Threshold for Predicting Penumbral Tissue in Acute Stroke. *Stroke* **40**, 469–475 (2009).
73. Campbell, B. C. V. *et al.* Cerebral Blood Flow Is the Optimal CT Perfusion Parameter for Assessing Infarct Core. *Stroke* **42**, 3435–3440 (2011).
74. Zaro-Weber, O. *et al.* Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15 O-positron emission tomography. *Ann. Neurol.* **85**, 875–886 (2019).
75. Campbell, B. C. V. *et al.* Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* **43**, 2648–2653 (2012).
76. Flottmann, F. *et al.* CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds. *Sci. Rep.* **7**, 6679 (2017).
77. Albers, G. W. *et al.* Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann. Neurol.* **60**, 508–517 (2006).
78. Lansberg, M. G. *et al.* MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* **11**, 860–867 (2012).
79. Mourand, I. *et al.* A Regional Network Organization for Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in the Anterior Circulation; Timing, Safety, and Effectiveness. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **28**, 259–266 (2019).

80. Saver, J. L. Time is brain--quantified. *Stroke* **37**, 263–266 (2006).
81. Allen, C. M. C. Clinical Diagnosis of the Acute Stroke Syndrome. 9.
82. Besson Gérard, Robert Claudine, Hommel Marc & Perret Jean. Is It Clinically Possible to Distinguish Nonhemorrhagic Infarct From Hemorrhagic Stroke? *Stroke* **26**, 1205–1209 (1995).
83. Efstathiou, S. P. *et al.* A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *J. Intern. Med.* **252**, 121–129 (2002).
84. Pongvarin, N., Viriyavejakul, A. & Komontri, C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* **302**, 1565–1567 (1991).
85. Mwita, C. C., Kajja, D., Gwer, S., Etyang, A. & Newton, C. R. Accuracy of clinical stroke scores for distinguishing stroke subtypes in resource poor settings: A systematic review of diagnostic test accuracy. *J. Neurosci. Rural Pract.* **5**, 330–339 (2014).
86. Persson, M. *et al.* Microwave-Based Stroke Diagnosis Making Global Prehospital Thrombolytic Treatment Possible. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61**, 2806–2817 (2014).
87. Demchuk, A. M. *et al.* Specific Transcranial Doppler Flow Findings Related to the Presence and Site of Arterial Occlusion. *Stroke* **31**, 140–146 (2000).
88. Lin, Y.-P., Fu, M.-H. & Tan, T.-Y. Factors Associated with No or Insufficient Temporal Bone Window Using Transcranial Color-coded Sonography. *J. Med. Ultrasound* **23**, 129–132 (2015).
89. Jindal, U., Sood, M., Das, A., Chowdhury, S. R. & Dutta, A. Near infra-red spectroscopy combined with transcranial direct current stimulation in FPGA-based hardware for point of care testing of cerebral vascular status - A stroke study. in *2015 7th International IEEE/EMBS*

Conference on Neural Engineering (NER) 1040–1043 (IEEE, 2015).
doi:10.1109/NER.2015.7146805.

90. Scholkmann, F. *et al.* A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage* **85 Pt 1**, 6–27 (2014).
91. Fantini, S., Franceschini, M. A., Fishkin, J. B., Barbieri, B. & Gratton, E. Quantitative determination of the absorption spectra of chromophores in strongly scattering media: a light-emitting-diode based technique. *Appl. Opt.* **33**, 5204–5213 (1994).
92. Gunadi, S., Leung, T. S., Elwell, C. E. & Tachtsidis, I. Spatial sensitivity and penetration depth of three cerebral oxygenation monitors. *Biomed. Opt. Express* **5**, 2896–2912 (2014).
93. Sassaroli, A. & Fantini, S. Comment on the modified Beer–Lambert law for scattering media. *Phys. Med. Biol.* **49**, N255–N257 (2004).
94. Sato, N., Hagihara, B., Kamada, T. & Abe, H. A sensitive method for the quantitative estimation of cytochromes a and a₃ in tissues. *Anal. Biochem.* **74**, 105–117 (1976).
95. Delpy, D. T. *et al.* Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys. Med. Biol.* **33**, 1433–1442 (1988).
96. Murkin, J. M. & Arango, M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br. J. Anaesth.* **103**, i3–i13 (2009).
97. Brigadoi, S. & Cooper, R. J. How short is short? Optimum source–detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics* **2**, (2015).
98. Tachtsidis, I. & Scholkmann, F. False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics* **3**, (2016).

99. Canova, D., Roatta, S., Bosone, D. & Micieli, G. Inconsistent detection of changes in cerebral blood volume by near infrared spectroscopy in standard clinical tests. *J. Appl. Physiol.* **110**, 1646–1655 (2011).
100. Schelkanova, I. & Toronov, V. Independent component analysis of broadband near-infrared spectroscopy data acquired on adult human head. *Biomed. Opt. Express* **3**, 64–74 (2011).
101. Song, H. *et al.* Automatic schizophrenia discrimination on fNIRS by using PCA and SVM. in *2016 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)* 389–394 (2016). doi:10.1109/BIBM.2016.7822550.
102. Zhang, X., Noah, J. A. & Hirsch, J. Separation of the global and local components in functional near-infrared spectroscopy signals using principal component spatial filtering. *Neurophotonics* **3**, 015004 (2016).
103. Satoh, M. *et al.* The Effect of Motion Artifacts on Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Data and Proposal of a Video-NIRS System. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. EXTRA* **7**, 406–418 (2017).
104. Liu, P., De Vis, J. B. & Lu, H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO₂ challenge: A technical review. *NeuroImage* **187**, 104–115 (2019).
105. Robbins, P. A., Swanson, G. D. & Howson, M. G. A prediction-correction scheme for forcing alveolar gases along certain time courses. *J. Appl. Physiol.* **52**, 1353–1357 (1982).
106. Fierstra, J. *et al.* Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J. Physiol.* **591**, 5809–5821 (2013).
107. Langford, N. J. Carbon Dioxide Poisoning. *Toxicol. Rev.* **24**, 229–235 (2005).

108. Terborg, C., Birkner, T., Schack, B., Weiller, C. & Röther, J. Noninvasive Monitoring of Cerebral Oxygenation during Vasomotor Reactivity Tests by a New Near-Infrared Spectroscopy Device. *Cerebrovasc. Dis.* **16**, 36–41 (2003).
109. Moreton, F. C., Dani, K. A., Goutcher, C., O'Hare, K. & Muir, K. W. Respiratory challenge MRI: Practical aspects. *NeuroImage Clin.* **11**, 667–677 (2016).
110. Hoskins, P. R. Measurement of arterial blood flow by Doppler ultrasound. 27.
111. Smoliński, Ł. & Członkowska, A. Cerebral vasomotor reactivity in neurodegenerative diseases. *Neurol. Neurochir. Pol.* **50**, 455–462 (2016).
112. Wu, P.-H. *et al.* MRI evaluation of cerebrovascular reactivity in obstructive sleep apnea. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 271678X19862182 (2019) doi:10.1177/0271678X19862182.
113. Krainik Alexandre, Hund-Georgiadis Margret, Zysset Stefan & von Cramon D. Yves. Regional Impairment of Cerebrovascular Reactivity and BOLD Signal in Adults After Stroke. *Stroke* **36**, 1146–1152 (2005).
114. Yun, T. J. *et al.* Monitoring Cerebrovascular Reactivity through the Use of Arterial Spin Labeling in Patients with Moyamoya Disease. *Radiology* **278**, 205–213 (2016).
115. Boudiaf, N. *et al.* BOLD fMRI of cerebrovascular reactivity in the middle cerebral artery territory: A 100 volunteers' study. *J. Neuroradiol.* **42**, 338–344 (2015).
116. Sobczyk, O. *et al.* Assessing cerebrovascular reactivity abnormality by comparison to a reference atlas. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 213–220 (2015).
117. Ebihara, A. *et al.* Evaluation of cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy with oxygen inhalation. *J. Biomed. Opt.* **17**, 0960021 (2012).

118. Tanaka, Y. *et al.* Early diagnosis of cerebral ischemia in cerebral vasospasm by oxygen-pulse near-infrared optical topography. *Acta Neurochir. Suppl.* **120**, 269–274 (2015).
119. Altman, D. G. *Practical Statistics for Medical Research.* (CRC Press, 1990).
120. Coleman, T. F. & Li, Y. *On the convergence of reflective Newton methods for large-scale nonlinear minimization subject to bounds.* (1992).
121. Coleman, T. F. & Li, Y. An Interior Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds. *SIAM J. Optim.* **6**, 418–445 (1996).
122. Spano, V. R. *et al.* CO₂ Blood Oxygen Level-dependent MR Mapping of Cerebrovascular Reserve in a Clinical Population: Safety, Tolerability, and Technical Feasibility. *Radiology* **266**, 592–598 (2013).
123. Metzger, A. *et al.* Is impaired cerebral vasoreactivity an early marker of cognitive decline in multiple sclerosis patients? *Eur. Radiol.* **28**, 1204–1214 (2018).
124. Serebrovskaya, T. V. Comparison of Respiratory and Circulatory Human Responses to Progressive Hypoxia and Hypercapnia. *Respiration* **59**, 35–41 (1992).
125. Richardson, D. W., Wasserman, A. J. & Patterson, J. L. General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension. *J. Clin. Invest.* **40**, 31–43 (1961).
126. Bailey, J. E., Argyropoulos, S. V., Kendrick, A. H. & Nutt, D. J. Behavioral and cardiovascular effects of 7.5% CO₂ in human volunteers. *Depress. Anxiety* **21**, 18–25 (2005).
127. Somers, V. K., Mark, A. L., Zavala, D. C. & Abboud, F. M. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J. Appl. Physiol.* **67**, 2101–2106 (1989).
128. Lipp, L. L. Brain Perfusion and Oxygenation. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* **26**, 389–398 (2014).

129. Poublanc, J. *et al.* Measuring cerebrovascular reactivity: the dynamic response to a step hypercapnic stimulus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 1746–1756 (2015).
130. Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Minhas, P., Pickard, J. D. & Czosnyka, M. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke* **26**, 2285–2292 (1995).
131. Rupp, T. *et al.* Cerebral Hemodynamic and Ventilatory Responses to Hypoxia, Hypercapnia, and Hypocapnia during 5 Days at 4,350 m. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 52–60 (2014).
132. Bishop, S. A. & Neary, J. P. Assessing prefrontal cortex oxygenation after sport concussion with near-infrared spectroscopy. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **38**, 573–585 (2018).
133. Donahue, M. J. *et al.* Time delay processing of hypercapnic fMRI allows quantitative parameterization of cerebrovascular reactivity and blood flow delays. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **36**, 1767–1779 (2016).
134. Maresh, C. M. *et al.* Physiological and psychological effects associated with high carbon dioxide levels in healthy men. *Aviat. Space Environ. Med.* **68**, 41–45 (1997).