



Etude des atteintes de la substance blanche liées aux performances motrices et de langage des patients après un accident vasculaire cérébral

Patricia Vargas

► To cite this version:

Patricia Vargas. Etude des atteintes de la substance blanche liées aux performances motrices et de langage des patients après un accident vasculaire cérébral. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066031 . tel-00987601

HAL Id: tel-00987601

<https://theses.hal.science/tel-00987601>

Submitted on 6 May 2014

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.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau – Cognition - Comportement

Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale

Centre de Recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

Etude des atteintes de la substance blanche liées aux performances motrices et de langage des patients après un Accident vasculaire cérébral

Par Patricia VARGAS

Thèse de doctorat en Neurosciences

Dirigée par Charlotte ROSSO et Yves SAMSON

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2014

Devant un jury composé de :

Alexandre KRAINIK	PU-PH	Rapporteur
Fernando PICO	PU-PH	Rapporteur
Antoni VALERO-CABRE	CR-HDR	Examineur
Yves SAMSON	PU-PH	Directeur de thèse



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

*Gracias a la vida que me ha dado tanto
me dio el corazón que agita su marco
cuando miro el fruto del cerebro humano
cuando miro al bueno tan lejos del malo
cuando miro el fondo de tus ojos claros.*

Violeta Parra

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à remercier tous ceux qui y ont collaboré, directement ou indirectement, lors des années de cette thèse.

Je tiens tout particulièrement à remercier à la Docteur Charlotte Rosso et au Professeur Yves Samson, directeurs de cette thèse de doctorat et dont les idées, les conseils, les critiques, mais aussi les encouragements, m'ont été d'une aide précieuse et c'est pourquoi ils ont toute ma reconnaissance.

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury, qui m'ont fait l'honneur de lire et d'évaluer mon manuscrit et de participer à ma soutenance de thèse : Professeur Fernando Pico, Professeur Alexandre Krainik et Monsieur Antoni Valero-Cabré. Egalement je voudrais remercier au directeur de l'école doctorale Cerveau-Cognition-Comportement, Professeur Alain Trembleau.

Je remercie aux Directeurs de l'équipe COGIMAGE, pour l'équipe ARAMIS, Professeur Didier Dormont et Monsieur Olivier Colliot, de m'avoir accueilli dans le laboratoire et de m'avoir permis de travailler dans d'aussi bonnes conditions.

Mes remerciements vont aussi pour Professeur Stéphane Lehericy le directeur de CENIR, l'autre laboratoire où j'ai passé grand partie de me jours de doctorante. Je remercie tous ses techniciens, spécialement à Romain Valabrègue, par sa disponibilité et sa patience pour m'expliquer le fonctionnement des logiciel d'analyse, répondre mes nombreuses questions et surtout m'aider avec toutes les difficultés informatiques. Je remercie aussi à Eric Bertasi et Kevin Nigaud par leur aide technique et leur bonne disposition lors des jours de scanning. Mention à part pour Frédéric Humbert, avec qui j'ai travaillé dans les deux protocoles de recherche IRMAS et CRAISI, dont sa gentillesse, son implication et son bonne humour ont été rafraîchissants, surtout durant les longues journées de manips.

Je tiens à remercier aussi aux autres personnes des équipes IRMAS et CRAISI, avec qui j'ai passé de très bons moments tant au niveau professionnel que relationnel. Merci à Marie Gaudron pour me guider pendant mes premières incursions pratiques avec

l'IRM, pour sa disposition et sa capacité à gérer les manips, j'ai beaucoup appris en travaillant à ses côtés. Je remercie aussi à Flore Baronnet, pour sa gentillesse, sa compétence et sa générosité pour partager avec moi des conseils pratiques de la vie parisienne. Mes remerciements vont aussi aux membres plus jeunes : Mathieu Tihi, Emilie Clément et Katrine Rojkova, pour avoir partagé avec moi le bonheur et les difficultés de la recherche, mais notamment les moments conviviales.

Un remerciement spécial pour ma très chère amie Sarah Dufeutrelle, par son soutien, ses encouragements, son écoute, ses conseils et son aide dans les moments cruciaux. L'amitié qu'elle a manifestée envers moi m'est toujours précieuse.

Je tiens également à remercier les personnes qui font partie du laboratoire COGIMAGE et l'équipe ARAMIS, pour le climat sympathique dans lequel ils m'ont permis de travailler. Je remercie spécialement à : Mario Chávez, Jacques Martinerie, Marie Chupin, Laurent Hugueville, Lionel Thivard, Dominique Hasboun, Yohan Attal et Corinne Omer, mais aussi à tous les étudiants avec qui j'ai partagé des bons moments : Thibaud Dumas, Thomas Samaille et Florence Campana. Comme je ne peux pas faire de liste exhaustive, j'adresse un grand merci collégial à tous les membres actuels et à ceux qui ont fait partie de l'équipe COGIMAGE.

Je tiens également à remercier Madame Sabine Meunier de m'avoir accueillie dans son laboratoire pendant mon Master et au début de mon doctorat. Son aide a été déterminante pour continuer mes études. Je le remercie aussi sa collaboration dans le protocole CRAISI.

Je remercie aussi à Traian Popa, avec qui j'ai parcouru mes premiers jours dans la recherche. J'ai beaucoup appris en travaillant à ses côtés.

Je présente aussi mes remerciements à Stéphane Vincent, qui m'a fait découvrir Paris autrement. Merci pour les longues promenades, les jours de musée et les soirs de dîner. Son amitié m'a donné des souvenirs inoubliables.

Un grand merci aussi à mes amis chiliens à Paris spécialement à : José Luis, Karina, Francisca, Rodrigo et Pablo, dont leur amitié et compagnie m'ont permis d'oublier pendant quelques instants que j'étais loin de mon pays.

Je remercie la Commission Nationale de Recherche Scientifique et Technologique (CONICYT) de Chili et le Gouvernement Français, pour financer mes études et mon séjour en France.

Finalmente quisiera agradecer a todas las personas, familia y amigos, que me han apoyado desde Chile.

Un reconocimiento especial para mi mamá, quién ha sido un pilar fundamental en todo este proceso. Gracias sobre todo por acompañarme y contenerme en los momentos más difíciles que me ha tocado vivir. Un agradecimiento especial también para mi papá, ya que sin su apoyo y su comprensión mi último año de tesis hubiera sido aún más complicado.

Además quisiera expresar todo mi afecto y agradecimiento a mi nana y tata, quiénes han estado siempre presentes en mi vida. Su amor incondicional es uno de mis más grandes tesoros personales.

Todo el agradecimiento del mundo también para mi tía Marta, mi madrina, protectora y mecenas. La confianza y el apoyo que siempre me ha brindado, me han alentado a seguir progresando en la vida.

Agradezco también a todo el resto de mi familia, a mi hermano, mis sobrinos, mis tíos y primos, por su apoyo y cariño, durante todo este proceso.

Igualmente quiero agradecer a todos a los amigos que me han acompañado en la distancia (y “sur place”) en esta aventura : Marisol, Mauricio, Rocío, Victoria, Marcela y Cristina. Una mención especial para Mati, el mejor terapeuta que pueda existir.

Asimismo, quisiera expresar toda mi gratitud a mi maestra, mentora y amiga, Mitzi Catalán, de quién aprendí el amor y el interés por la neurología/neurociencia, y cuyo cariño, respeto, apoyo y sabios consejos, siempre han sido muy importantes en mi vida profesional y personal.

Finalmente un reconocimiento para quien ha estado a mi lado desde el comienzo de este proceso y que ha hecho que este viaje sea aún más trascendente de lo que se pensaba. Mauro, así como estuviste desde el primer día, sé que estarás a mi lado el día en que ésto concluya. En ese momento, mi primer pensamiento será para tí.

Patricia

Patricia VARGAS

Etude des atteintes de la substance blanche liées aux performances motrices et de langage des patients après un Accident vasculaire cérébral

Résumé

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) est une technique qui permet d'étudier l'organisation et l'état structurel des faisceaux de substance blanche. L'étude de l'intégrité des faisceaux peut aider à comprendre et à déterminer la sévérité du pronostic des patients après un accident ischémique cérébral (AIC).

Dans cette thèse, je présente deux études ; dans la première nous avons comparé les résultats obtenus à partir d'un template du faisceau Corticospinal (FCS) à ceux obtenus par la tractographie chez des sujets sains et des patients post-AIC. Dans les deux groupes, les valeurs de la fraction d'anisotropie (FA) obtenues avec la tractographie étaient plus élevées que celles du template. Cependant, chez les patients, les deux méthodes ont détecté une diminution des valeurs de FA du FCS ipsilésionnel, qui était corrélée aux scores moteurs, mais les valeurs de FA obtenues avec le template étaient mieux corrélées avec le signal BOLD généré par la main parétique.

La deuxième étude cherchait à savoir si la sévérité de l'aphasie post-AIC pouvait être corrélée à l'atteinte de certaines régions de la substance blanche. L'analyse voxel à voxel a permis d'identifier une zone située à l'intersection des voies dorsale et ventrale du langage, au-dessous de la jonction temporo-pariétale (JTP) gauche. La gravité des dommages dans cette région, évaluée par les valeurs de la FA, était mieux corrélée aux déficits phasiques que le volume de l'infarctus.

Dans cette thèse, nous avons trouvé que, après un AIC, l'atteinte du FCS est un bon prédicteur de la sévérité du déficit moteur et celle d'une région localisée au-dessous de la JTP gauche, est un bon prédicteur de la sévérité de l'aphasie.

Mots clés : *AVC ; DTI ; Fraction d'Anisotropie ; Faisceau Corticospinal ; Voies du langage ; Pronostic fonctionnel.*

Study of white matter damage related to motor and speech performance of stroke patients

Summary

The diffusion tensor imaging (DTI) is a technique used to study the organization and the structural state of white matter tracts. The study of the tracts integrity may help to understand and determine the severity of the patients' prognosis after an ischemic stroke.

In this thesis, I present two studies: in the first we compared the results obtained from a template of the Corticospinal tract (CST) to those obtained by a tractography in healthy subjects and stroke patients. In both groups, the fractional anisotropy (FA) values obtained with the tractography were higher than those obtained by the template. However, in patients, both methods detected a decrease in FA values of the ipsilesional CST, which was correlated with motor scores, but the FA values obtained with the template were better correlated with the BOLD signal generated by the paretic hand.

The second study investigated whether the severity of aphasia could be correlated to the damage of certain areas of the white matter. The voxel-based analysis identified an area at the intersection of the dorsal and ventral pathways of language, below the left temporo-parietal junction (JTP). The severity of the damage in this area, assessed by the FA values, was better correlated with the phasic deficits than the infarct volume.

In this thesis, we found that after a stroke, the damage of the CST is a good predictor of the motor deficit severity and that of the region located below the left JTP is a good predictor of the aphasia severity.

Keywords : *Stroke; DTI; Fractional Anisotropy; Corticospinal Tract; Language Pathways; Functional Prognosis.*

Abréviations utilisées dans la thèse

AVC : Accident Vasculaire Cérébral
 AIC : Accident Ischémique Cérébral
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
 DWI : Imagerie Pondérée en Diffusion
 DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion
 EPI : Impulsions écho planar
 FA : Fraction d'Anisotropie
 MD : Diffusivité Moyenne
 ROI : Région d'Intérêt
 FCS : Faisceau Corticospinal
 AF : Faisceau Arqué
 UF : Faisceau Unciné
 M1 : Cortex Moteur Primaire
 IFOF : Faisceau Fronto-Occipital Inférieur
 MTG : Gyrus Temporal Moyen
 ITG : Gyrus Temporal Inférieur
 TP : Pôle Temporal
 HG : Gyrus de Heschl
 STG : Gyrus Temporal Supérieur
 PT : Planum Temporale
 SMG : Gyrus Supramarginal
 ANG : Gyrus Angulaire
 PCG : Gyrus Precentral
 SMA : Aire Motrice Supplémentaire
 SFG : Gyrus Frontal Supérieur
 MFG : Gyrus Frontal Moyen
 IFG-Orb : Pars Orbitalis
 IFG-Tri : Pars Triangularis
 IFG-Op : Pars Opercularis
 FFG : Gyrus Fusiforme
 JTP : Jonction Temporo-Pariétale

Table des Matières

<i>Remerciements</i>	5
<i>Résumé</i>	9
<i>Summary</i>	11
<i>Abréviations utilisées dans la thèse</i>	13
INTRODUCTION	19
PARTIE I : METHODOLOGIE EN IRM	23
1.1. LE ROLE DE L'IRM DANS L'ETUDE DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.....	25
1.2. IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION.....	26
1.2.1. <i>Le principe de Diffusion</i>	26
1.2.2. <i>Principes de la séquence de diffusion</i>	26
1.2.3. <i>Distorsions et artefacts dans les images de diffusion</i>	29
1.2.3.1. <i>Distorsion des images de diffusion</i>	30
1.2.3.2. <i>Les artefacts des images de diffusion</i>	30
1.2.3. <i>Diffusion dans le cerveau : isotropie et anisotropie</i>	35
1.2.4. <i>Imagerie par tenseur de diffusion</i>	38
1.2.4.1. <i>Application du tenseur de diffusion</i>	42
1.2.5. <i>La tractographie</i>	43
1.2.5.1. <i>La méthode déterministe</i>	45
1.2.5.2. <i>La méthode probabiliste</i>	47
1.2.6. <i>Analyse quantitative des données de DTI</i>	49
1.2.6.1. <i>Analyse d'une Région d'Intérêt (ROI)</i>	50
1.2.6.2. <i>L'analyse voxel à voxel (VBA)</i>	51
1.2.6.3. <i>La tractographie</i>	53
1.2.7. <i>Limites de la DTI</i>	57
PARTIE II : ATTEINTE DU FAISCEAU CORTICOSPINAL ET PRONOSTIC MOTEUR APRES UN AIC	61
2.1. L'AIC.....	63
2.1.1 <i>Quelques chiffres</i>	63
2.1.2 <i>Physiopathologie de l'ischémie cérébrale</i>	64
2.2. PRONOSTIC MOTEUR APRES UN AIC.....	64
2.2.1. <i>Le taux de récupération fonctionnelle</i>	64
2.2.2. <i>Facteurs individuels déterminants la récupération fonctionnelle</i>	66
2.2.2.1. <i>L'Age</i>	66
2.2.2.2. <i>La sévérité clinique initiale</i>	67

2.2.3. <i>Facteurs liés à la lésion qui influencent la récupération</i>	68
2.2.3.1. Le volume de la lésion.....	68
2.2.3.2. La localisation de la lésion.....	69
2.2.4. <i>Réorganisation fonctionnelle</i>	73
2.2.4.1. Connectivité fonctionnelle.....	76
2.2.5. <i>Atteinte du faisceau corticospinal</i>	81
2.2.5.1 Rappel anatomique : le faisceau corticospinal.....	81
2.2.5.2 Atteinte du faisceau corticospinal dans l'AVC et corrélats anatomiques.....	83
2.2.6. <i>Récupération, Pronostic moteur post-AVC : synthèse</i>	86
2.3. REVUE DES ETUDES SUR L'ATTEINTE DU FCS DANS L'AVC.....	87
2.3.1. <i>Etudes sur les particularités de la substance blanche cérébrale chez les sujets sains</i>	87
2.3.1.1. L'âge.....	87
2.3.1.2. Le sexe.....	88
2.3.1.3. L'effet de la dominance hémisphérique et la latéralité manuelle.....	88
2.3.2. <i>Etudes sur l'intégrité de la substance blanche et sa corrélation avec la fonction motrice post-AVC</i>	93
2.3.3. <i>Comparaison entre différentes méthodes d'analyse de l'intégrité du FCS des patients post-AVC</i>	108
2.4. ETUDE SUR L'EVALUATION DE L'INTEGRITE DE LA SUBSTANCE BLANCHE DU FCS POST-AVC.....	113
2.4.1. <i>Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis versus Segmentation of a CST Template</i>	114
2.4.2. <i>Commentaires finaux sur l'article "Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template" by VARGAS et al. (2013)</i>	125
PARTIE III : ATTEINTE DES FAISCEAUX DU LANGAGE ET PRONOSTIC DE L'APHASIE.....	127
3.1. L'APHASIE.....	129
3.1.1. <i>Evaluation de l'aphasie</i>	129
3.1.2. <i>Récupération de l'aphasie après un AVC</i>	130
3.1.2.1. Facteurs indépendants.....	130
3.1.2.2. Facteurs dépendants.....	133
3.1.3 <i>Mécanismes de la récupération de l'aphasie</i>	135
3.1.3.1. Le recrutement de l'hémisphère gauche dans la récupération aphasie.....	135

3.1.3.2. Le rôle bénéfique ou délétère de l'hémisphère droit dans la récupération aphasie.....	137
3.1.3.3. Le modèle hiérarchique dans la récupération de l'aphasie.....	140
3.1.4. <i>Les structures critiques corticales</i>	141
3.2. LES FAISCEAUX DU LANGAGE : ANATOMIE ET FONCTION.....	143
3.2.1. <i>La Voie Dorsale</i>	143
3.2.1.1. Le faisceau Arqué.....	144
3.2.1.2. Le faisceau Longitudinal Supérieur.....	146
3.2.2. <i>La Voie Ventrale</i>	146
3.2.2.1. Le faisceau Fronto-Occipital Inférieur.....	147
3.2.2.2. Le faisceau Unciné.....	147
3.2.2.3. Le faisceau Longitudinal Inférieur.....	148
3.3. PRONOSTIC DE L'APHASIE SELON L'ATTEINTE DE LA SUBSTANCE BLANCHE...	149
3.4. ETUDE SUR LES L'ATTEINTE DES FAISCEAUX DU LANGAGE DANS L'APHASIE POST-AVC.....	159
3.4.1. <i>Aphasia severity in stroke: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways</i>	161
3.4.2. <i>Commentaires finaux sur l'article "Aphasia severity in stroke: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways" by ROSSO et al. (2013)</i>	175
PARTIE IV : CONCLUSION.....	177
PARTIE V : ANNEXES.....	185
5.1. <i>L'échelle NIHSS</i>	187
5.2. <i>Le score de Rankin modifié</i>	188
5.3. <i>L'index de Barthel</i>	189
5.4. <i>Article : Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. By ROSSO et al. (2013)</i>	190
5.5. <i>Sélection de la méthode d'analyse des données de DTI</i>	202
5.6. <i>Sélection d'une méthode de correction du mouvement dans des images d'IRMf</i>	207
5.7. <i>Test de latéralité d'Edinburgh</i>	228
5.8. <i>Echelle de score de Fazekas</i>	228
5.9. <i>Aphasique Rapide Test (ART)</i>	229
REFERENCES.....	231

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la troisième cause de décès et la principale cause d'invalidité dans les pays les plus développés du monde.

Selon la Haute Autorité de la Santé, l'AVC en France représente :

- 30 000 patients avec des séquelles lourdes à 1 an
- la 1ère cause de handicap moteur acquis chez l'adulte
- autour de 20% de risque de récurrence à 5 ans
- 40 000 décès environ chaque année

L'AVC s'explique lorsqu'une zone du cerveau est affectée de façon transitoire ou permanente par une ischémie (AIC : Accident Ischémique Cérébral) ou une hémorragie. Cela peut toucher un ou plusieurs vaisseaux sanguins du cerveau.

Dans l'accident ischémique cérébral, du fait de l'altération des processus dépendants d'énergie, les neurones sont incapables de maintenir leurs gradients ioniques transmembranaires normaux, ce qui déclenche la mort par apoptose et la nécrose cellulaire, en produisant par exemple une détérioration de la fonction sensorielle ou motrice du sujet.

Si l'événement a affecté les aires cérébrales motrices et le système pyramidal, les patients présentent habituellement une hémiparésie controlatérale. Le déficit moteur est particulièrement fréquent après un AIC et touche environ 80% des patients, dont beaucoup se retrouvent avec un handicap persistant. La récupération qui survient après des semaines, des mois ou des années post AIC est due à l'activation des mécanismes de neuroplasticité, qui vont générer une réorganisation du cerveau, dans laquelle les fonctions précédemment exercées par la zone lésée seront prises en charge par d'autres régions du cerveau, ipsilatérales ou controlatérales à la lésion.

Cependant, la récupération ne dépend pas seulement de la réorganisation cérébrale, mais aussi de l'intégrité des faisceaux de substance blanche reliant les différentes aires de substance grise, liées au traitement d'une information déterminée (par exemple, motrice ou de langage). Si le flux entre différentes aires est interrompu totalement ou partiellement, cela pourrait perturber le traitement de l'information correspondante et nuire à la qualité de l'information finale qui arrivera aux effecteurs : la performance des sujets sera donc affectée.

Connaître les atteintes des sites critiques du cerveau peut aider à déterminer le pronostic, ainsi qu'à choisir le meilleur type de thérapie de rééducation et l'intensité des interventions selon des besoins particuliers. Cela permettrait de réduire les coûts à long terme et aiderait à offrir des soins plus « individuels ».

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) est une technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui permet d'étudier l'organisation axonale macroscopique des faisceaux du système nerveux, faire des cartographies structurelles des réseaux et examiner l'intégrité de la substance blanche.

L'intégrité de la substance blanche du cerveau est un facteur important, car les faisceaux transmettent l'information entre des différentes structures de substance grise, en formant des réseaux qui sous-tendent les processus cérébraux. La connaissance des voies anatomiques est cruciale, parce que la possibilité de définir les entrées et les sorties d'une région du cerveau offre un aperçu de sa spécialisation fonctionnelle, ce qui peut faciliter la prédiction de l'évolution d'un déficit, aider à la création de nouvelles approches thérapeutiques et à améliorer la prise en charge des patients.

La méthode d'IRM offre différentes possibilités pour étudier le système nerveux, soit avec l'IRM anatomique, l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la DTI, mais l'interprétation des données d'IRM est compliquée, car il y a plusieurs facteurs qui affectent sa qualité et influencent les résultats.

En outre, les méthodes d'analyse des données de DTI ont différents avantages et limites, et fonctionnent en se basant sur différents processus mathématiques, donc les valeurs dérivées des mesures ne seront pas nécessairement égales entre méthodes distinctes.

Afin de contribuer à la compréhension de l'influence de l'intégrité des faisceaux de substance blanche dans la sévérité des déficits moteurs et de langage présentés par des patients victimes d'AIC, cette thèse a pour objectifs de:

- Etudier si le choix d'une méthode d'analyse de l'intégrité du faisceau corticospinal (FCS) influence les résultats que l'on peut trouver dans une population avec un AIC et un déficit moteur.
- Identifier les régions spécifiques qui déterminent la sévérité globale de l'aphasie post AIC et de démontrer qu'une lésion sur des régions cruciales peut avoir une plus grande contribution sur les déficits de l'aphasie que le volume de la lésion.

Dans un premier temps je vais parler de la méthodologie de l'IRM, principalement de la diffusion (Partie I).

Deuxièmement, je vais montrer une étude dont l'objectif était de comparer les mesures obtenues par deux méthodes d'analyse : la tractographie probabiliste spécifique et la segmentation d'un template du faisceau corticospinal, faits sur des volontaires sains et des patients victimes d'un AIC, à deux point temporels lors de leur récupération motrice: à 3 semaines et à 3 mois (Partie II).

Troisièmement, je vais montrer une étude dont l'objectif était de rechercher la localisation des aires de substance blanche qui corrèlent avec la sévérité globale de l'aphasie en post AIC, en utilisant la méthode d'analyse voxel à voxel.

Pour finir, je ferai une conclusion générale en donnant pour exemple une étude de notre équipe qui s'est servie des méthodes de mon article.

Cette thèse doctorale fait partie de deux protocoles de recherche :

- IRMAS : « Récupération après un Accident Ischémique Cérébrale: Mécanismes et Prédiction en IRM », destinée à chercher des facteurs prédictifs de la récupération motrice (Etude INSERM, C09-16).
- L'étude CRAISI : « Comprendre la Récupération de l'Aphasie après un Infarctus cérébral avec Stimulation cérébrale non invasive et l'IRM », destinée à mettre en évidence l'effet de l'hémisphère droit sur la récupération du langage grâce à la tDCS (Etude INSERM C10-50).

Partie I : Méthodologie en IRM

1.1. Le rôle de l'IRM dans l'étude de l'accident vasculaire cérébral

L'IRM est une méthode non invasive largement utilisée en médecine et recherche. Elle permet d'étudier l'anatomie et la fonction du cerveau avec des résolutions temporelle et spatiale relativement bonnes.

L'IRM joue un rôle majeur dans l'évaluation des patients présentant un accident vasculaire cérébral (AVC), car son utilité n'est pas seulement limitée au rôle diagnostique et il est désormais possible de l'utiliser comme outil pronostique.

L'IRM est considérée comme une partie intégrale de la gestion clinique dans la phase aiguë après l'AVC, en particulier pour la caractérisation de la lésion et pour l'identification des tissus ischémiques avec des dommages potentiellement réversibles, mais elle est aussi un important outil de recherche dans les phases aiguës et chronique post-AVC, pour le monitoring de la réorganisation et de la restructuration cérébrale dans la récupération

Avec l'IRM, on peut surveiller, d'une façon non invasive, les profils temporels de la récupération fonctionnelle et le remodelage tissulaire après l'AVC. L'IRM fonctionnelle (IRMf) met l'accent sur l'évolution de l'activation cérébrale dans la récupération. Alors, l'IRM a aussi la capacité d'obtenir des informations structurelles du cerveau, à partir de la méthode d'Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI), qui sert à délimiter la connectivité anatomique des voies de substance blanche. La DTI permet d'étudier l'organisation axonale macroscopique dans les tissus du système nerveux, faire des cartographies structurelles des réseaux et examiner l'intégrité de la substance blanche, en se basant sur la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau.

La DTI est l'une des pierres angulaires de cette thèse, dont je vais exposer les mécanismes de l'Imagerie par Tenseur de Diffusion dans ce chapitre.

1.2. Imagerie par Tenseur de Diffusion

1.2.1. Le principe de Diffusion

La diffusion est la distribution homogène de particules dans un solvant. Elle consiste en des mouvements aléatoires de molécules, qui ne nécessitent pas d'apport énergétique, car ils se produisent naturellement grâce à l'agitation thermique (mouvement brownien)¹. Dans un milieu libre, au cours d'un intervalle de temps donné, les déplacements moléculaires obéissent à une distribution gaussienne tridimensionnelle. Les molécules voyagent au hasard dans l'espace sur une distance qui est statistiquement bien décrite par un coefficient de diffusion (D). Ce coefficient dépend uniquement de la taille (masse) des molécules, la température et la nature (viscosité) du milieu².

À une température fixe, le taux de diffusion peut être décrit par l'équation d'Einstein :

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt$$

où $\langle r^2 \rangle$ désigne le déplacement quadratique moyen des molécules, t est le temps de diffusion, et D est le coefficient de diffusion. Les valeurs plus élevées de ce coefficient indiquent que les molécules d'eau sont plus mobiles.

1.2.2. Principes de la séquence de diffusion

L'IRM peut être rendue sensible à la diffusion grâce à l'utilisation de séquences spécifiques, qui supposent l'application successive de deux gradients de champ magnétique². Cette technique d'IRM génère des images pondérées en diffusion (DWI : Diffusion Weighted Images).

La séquence de diffusion est une séquence de type écho-planar en écho de spin avec deux impulsions de radiofréquence (90° et 180°), à laquelle deux gradients séparés sont appliqués. La première impulsion de gradient est appliquée aux spins excités entre les pulses de radiofréquence de 90° et 180° , afin d'accélérer leur précession selon la position spatiale des molécules d'eau individuelles. Ainsi, si le gradient de champ est appliqué sur l'axe Z , les spins hautement associées à des molécules d'eau avec les coordonnées Z commenceront à se déplacer plus rapidement, par contre les spins faiblement associés aux molécules d'eau avec coordonnées Z , se déplaceront plus

lentement. En général, l'ensemble des spins vont bouger à des rythmes différents et par conséquent vont être «déphasés».

La deuxième l'impulsion de gradient est appliqué après l'impulsion de radiofréquence de 180° , donc si le gradient de champ est appliqué sur l'axe Z, les spins hautement associés avec les coordonnées Z se déplaceront encore plus rapidement et les spins avec faibles coordonnées Z à nouveau plus lentement. Mais, étant donné que leurs orientations ont été « renversées » par l'impulsion de radiofréquence de 180° , l'ensemble va maintenant être « rephasé ».

Quand des spins individuels ont exactement les mêmes coordonnées spatiales pendant les impulsions de gradients, le rephasage sera exactement le même, et il n'y aura aucune perte nette de signal dans l'écho de spin qui en résulte. Cependant, si les molécules d'eau ont bougé pendant l'intervalle entre les impulsions de gradients (généralement désignée par Δ), alors le rephasage sera incomplet et il y aura une perte nette de signal dans l'écho de spin de diffusion qui en résulte³ (Voir la Figure 1). Cette variation du champ magnétique perçue par la population de noyaux, provoque un signal de résonance magnétique qui est légèrement inférieur à celui obtenu à partir d'une population de noyaux qui est placée dans un champ parfaitement homogène.

Il est important de noter que seule la composante de déplacement (diffusion) sur l'axe du gradient est détectable, donc la diffusion est déterminé par l'orientation du gradient de champ appliqué².

Les machines de résonance magnétique sont équipées de trois gradients orthogonaux appelés X, Y et Z. En combinant ces trois gradients, il peut être calculé n'importe quelle direction arbitraire⁴. L'acquisition des données avec différentes amplitudes de gradients produit des images avec différents degrés de sensibilité de diffusion. Le contraste dépend aussi des autres paramètres d'IRM, tels que les temps de relaxation de l'eau, en T1 et T2².

Les temps de diffusion typique utilisés pour DWI en clinique sont 10 – 50 ms, correspondant à la moyenne des déplacements moléculaires de l'ordre de 10 μm . Cette échelle spatiale microscopique est dans la même gamme que celle des dimensions cellulaires⁵.

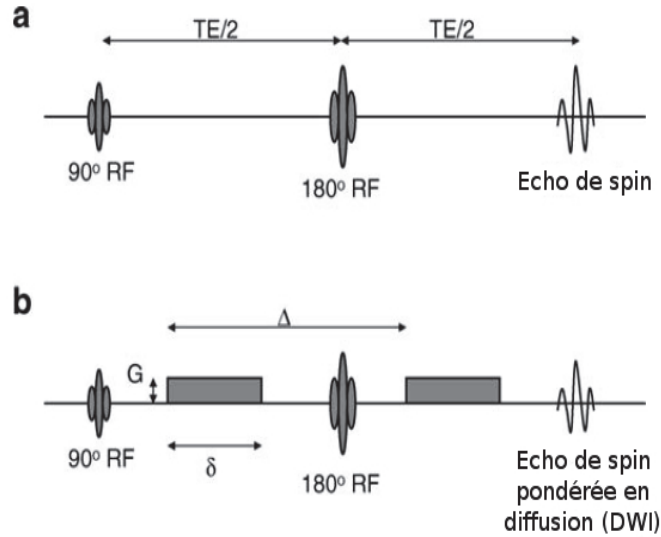


Figure 1 : Représentation schématique de l'écho de spin par : a. L'application d'impulsions de radiofréquence de 90° et 180°, avec sa formes d'écho à la fin du temps de écho (TE). La séparation entre des impulsions de radiofréquence de 90° et 180° est TE/2. b. L'ajout de deux gradients de champ magnétique (rectangles gris) transforme la séquence d'écho de spin en une séquence d'écho de spin pondérée en diffusion (DWI), avec une diminution de l'amplitude du signal. Séparation entre les impulsions de gradient (Δ), leur durée (δ) et leur amplitude (G) (ROBERTS et al. (2007). Modifié)³.

Le contraste pondéré en diffusion peut être adapté à un modèle exponentiel, selon l'équation suivante:

$$Si = S0 \bullet e^{-b \bullet ADCi}$$

Dans l'expression ci-dessus, Si est le signal pondérée en diffusion dans un voxel donné avec les gradients de diffusion appliquées selon la direction i , $S0$ est l'intensité du signal dans le même voxel mesuré sans gradients de diffusion et $ADCi$ est l'ADC dans la direction i . Dans le terme exponentiel, le facteur b est une mesure de diffusion appelé facteur d'atténuation, qui est une fonction de la force, de la durée, et de l'espacement temporel des gradients de diffusion, selon l'équation de STEJSKAL-TANNER :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

où γ est une constante physique connue comme le ratio gyromagnétique, G est l'amplitude du gradient de diffusion généralement mesurée en milliteslas par mètre, δ est la durée de chaque gradient de diffusion en millisecondes, et Δ est l'intervalle entre le début du gradient de diffusion avant le pulse de rephasage et celui d'après le pulse de

rephasage, mesuré en millisecondes. Les unités de b sont des secondes par millimètre carré.

Les valeurs typiques de b utilisés dans les applications cliniques vont de 600 à 1500 secondes par millimètre carré⁵.

La valeur de b (ou le degré de pondération de diffusion) dépend de l'amplitude, la durée et la séparation des impulsions de gradient. Par conséquent, avec un gradient d'amplitude limité, des hautes valeurs de b peuvent être obtenus par l'augmentation de la durée ou de la séparation des impulsions de gradient³. Ceci conduirait à un allongement du TE, donc l'eau aura plus de temps pour se déplacer, en provoquant une plus grande perte de signal⁴.

Le paramètre b reflète la sensibilité de la séquence d'imagerie pour les processus de diffusion. Le plus souvent, on configure b à 1000 s/mm², et comme les valeurs d'ADC dans des tissus typiques sont d'environ l'inverse (env. 0.001 mm²/s), donc $b \times \text{ADC} \approx 1$. Configurer b à 1000 s/mm² permet d'avoir une bonne sensibilité aux variations du coefficient de diffusion, tout en conservant un rapport signal/bruit (SNR) suffisant. L'effet d'augmenter la valeur de b produit l'augmentation concomitante de la sensibilité à la diffusion (augmentation de la visibilité d'une lésion, par exemple), mais au détriment du SNR³.

La sensibilité des images de diffusion a été exploitée sur le plan clinique pour améliorer la détection de l'ischémie cérébrale aiguë et pour cartographier de façon non invasive la connectivité de la substance blanche à l'aide du modèle de tenseur de diffusion, parmi d'autres applications⁵.

1.2.3. Distorsions et artefacts dans les images de diffusion

Les séquences d'imagerie écho-planar (EPI) sont actuellement les séquences les plus couramment utilisées dans l'imagerie pondérée en diffusion (DWI), car ils permettent obtenir un SNR relativement élevé avec un temps d'acquisition rapide. Cependant, la séquence de diffusion est sensible aux artefacts⁶, qu'ils soient liés aux gradients de diffusion (courants de Foucault), à la technique écho-planar (susceptibilité magnétique, ghosting) ou aux mouvements du patient. Ces artefacts peuvent non seulement gêner la lecture et l'interprétation des images mais aussi fausser le calcul des paramètres. Actuellement, il y a des nombreuses approches de traitement d'information qui peuvent éliminer les effets indésirables des distorsions et des artefacts avec succès, afin

d'améliorer la qualité des mesures de diffusion calculées. Cependant, l'acquisition, et notamment ses paramètres, est primordiale.

1.2.3.1. Distorsion des images de diffusion

La plupart des images de diffusion sont faites avec une variante de l'imagerie écho planar (EPI), qui a le grand avantage de recueillir une coupe complète d'une image pondérée en diffusion avec un seul « shot », donc en très peu de temps, mais avec une bande passante basse pendant le codage de direction de phase. Par conséquent, les images peuvent être distorsionnées le long de l'axe.

Les différences de susceptibilité magnétique dans la tête, sont une autre source de distorsion, car elles peuvent produire le déplacement de l'intensité des nombreux voxels dans les images résultantes. Dans le contexte de l'IRM, la susceptibilité magnétique parle de la tendance d'un matériel donné de devenir magnétisé. Dans un objet homogène, le champ magnétique est homogène. Mais la tête n'est pas homogène (cerveau, tissu sous-cutané, os, air), particulièrement les canaux auditifs et les sinus qui sont des cavités remplies d'air qui va provoquer des distorsions sur le champ. Une propriété des distorsions induites par la susceptibilité magnétique est de produire des distorsions qui sont à peu près constantes tout au long de l'expérience. Elles sont donc prévisibles dans certaines localisations⁶.

Une autre source de distorsions sont les courants de Foucault. Ce sont des courants induits dans un conducteur exposé à un champ magnétique changeant. Pour atteindre des hautes diffusions pondérées dans des courts temps d'écho, il faut que les gradients soient forts et qu'ils changent aussi rapidement que possible. Quand on arrête le gradient final, sont induits des champs magnétiques changeants qui produisent des courants de Foucault dans n'importe quel conducteur présent. Il n'est pas tout à fait clair quels sont les conducteurs qui contribuent le plus aux effets observés, mais quelques auteurs pensent que ce sont les bobines de gradient elles-mêmes⁶.

1.2.3.2. Les artefacts des images de diffusion

Dans les études cliniques typiques, les sources d'artefacts les plus importantes sont corrélées au système ou dues au bruit physiologique ou au mauvais recalage⁷.

Artefacts corrélés au système: Distorsion des EPI dérivées des inhomogénéités du champ B0 et des champs concomitants

Si les courants de Foucault restent constants dans le codage de phase, ils vont produire des distorsions géométriques (Voir la Figure 2), mais ils peuvent aussi engendrer des distorsions de l'intensité de signal. En plus, il y a aussi des champs concomitants, qui vont ajouter des gradients quadratiques dans le gradient linéaire. Du point de vue d'un plan donné, cela apparaît comme un décalage constant du champ, qui produira une translation dans la direction de codage de phase.

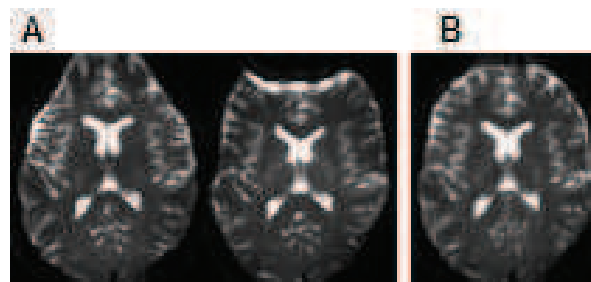


Figure 2 : Images de diffusion avec (A) et sans (B) problèmes de distorsion (RUTHOTTO et al. (2012). Modifié)⁸.

Les distorsions des EPI provenant des inhomogénéités du champ B0 et les champs concomitants peuvent dégrader sévèrement la précision anatomique des images pondérées en diffusion.

Les distorsions des EPI affectent le calcul du tenseur de diffusion, car elles produisent des images qui sont anatomiquement inexactes (Voir la Figure 2), ce qui empêche la correspondance directe des régions entre les images de diffusion et les images structurales. En plus, ces distorsions peuvent varier entre scanners, et même elles peuvent varier pendant le scanner au fil du temps, en introduisant une variabilité indésirable dans les études longitudinales et multicentriques. Les distorsions des EPI locales sont liées à l'anatomie crânienne de chaque sujet, notamment à la position, la taille et la perméabilité des sinus, en introduisant des éléments de variabilité interindividuelle ou de biais dans les études cliniques⁶.

Artefacts dus au mauvais recalage: Distorsion des EPI dues aux Courants de Foucault et au mouvement des sujets

Les distorsions par courants de Foucault produisent des bandes d'anisotropie augmentée, localisées dans la périphérie du cerveau. Même dans les données qui ne souffrent pas de distorsion par courants de Foucault ou d'autres artefacts, on peut trouver parfois un petit rebord (de l'épaisseur d'un voxel) avec une haute anisotropie dans la périphérie du cerveau, due aux erreurs de recalage. Cela se produit parce que l'anisotropie de diffusion augmente à cause des artefacts quand il y a un faible SNR. Dans la périphérie du cerveau, il y a des voxels avec des problèmes de volume partiel à cause de l'air, qui ont intrinsèquement un faible SNR. Voir la Figure 3.

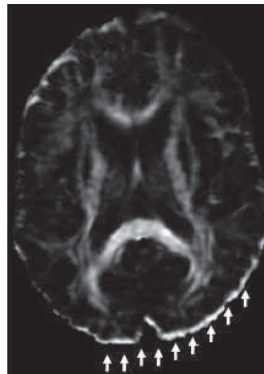


Figure 3 : Rebord de forte anisotropie induit par les courants de Foucault le long de la direction du gradient de codage de phase. L'artéfact est plus important dans les voxels de l'interface tissu / air, ce qui conduit à de grandes variations de l'intensité de signal selon la direction de codage (JONES et al. (2010). Modifié)⁹.

Un mauvais recalage issu des mouvements des patients, peut aussi produire un rebord d'anisotropie élevée dans une orientation cohérente aux champs des vecteurs. Cependant, les artefacts de mouvement des sujets peuvent être différenciés de ceux produits par les courants de Foucault, parce que ceux-ci ne sont pas détectables dans le sens de codage de la phase (généralement des images antéro-postérieure du cerveau), tandis que les artefacts de recalage dus au mouvement des sujets apparaîtra également sur les côtés du cerveau⁶.

Lors de l'acquisition des données, le mouvement du sujet peut provoquer des images fantômes ou une redistribution artefactée des intensités de signal dans les images (Figure 4).

L'effet du mouvement des sujets sur les paramètres de diffusion dépend du type de mouvement. En effet, un mouvement isolé et brusque de la tête est différent de celui avec une progression continue de la position de la tête pendant le scanning. En outre, l'aspect du design expérimental, comme l'ordre de l'acquisition des différentes directions et des valeurs b , aura un impact sur les conséquences du mouvement des sujets, qui se traduit par l'augmentation de la variabilité ou l'obtention d'un résultat biaisé⁶.

On peut attendre des possibles biais dus aux mouvements non corrigés. Il peut y avoir des groupes de sujets qui peuvent être plus enclins à se déplacer pendant l'analyse, par exemple, les personnes âgées, qui peuvent être inconfortables pendant des longues sessions dedans le scanner, les patients non coopérants, les enfants et les patients cérébro-lésés.

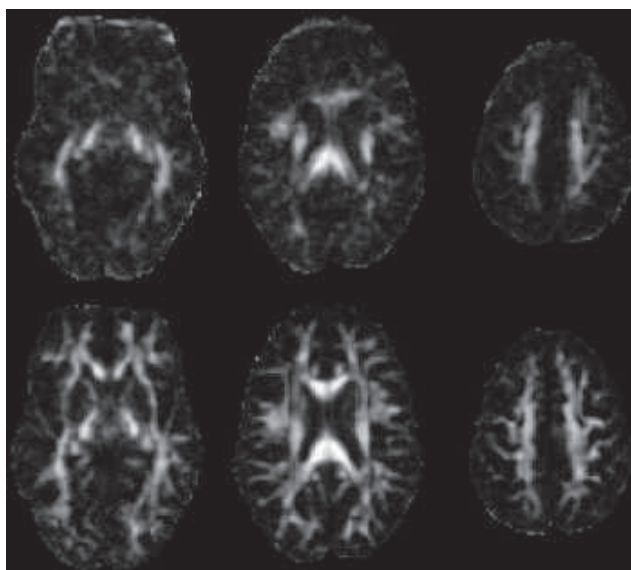


Figure 4 : Cartes de FA et correction du mouvement. Rangée du haut: cartes de FA sans alignement. Rangée du bas: cartes de FA avec correction de l'alignement. Le rebord supérieur et les distorsions semblent être significativement réduits dans les images corrigées (ROHDE et al. (2004))¹⁰.

Artéfacts dus au bruit physiologique

Il y a des fluctuations du signal d'IRM liées aux cycles cardiaque et respiratoire. Les fluctuations cardiaques varient spatialement avec une plus grande ampleur dans le liquide céphalo-rachidien et le sinus sagittal, suivi de la substance grise et puis de la substance blanche. Le bruit physiologique est proportionnel au signal sous-jacent. Pour les images acquises avec une résolution spatiale typique d'IRMf et d'IRM de diffusion,

le bruit physiologique peut devenir plus important que le bruit thermique, comme une source de variation de signal EPI à 3T ⁶.

Les manifestations typiques des pulsations cardiaques sont des pertes sévères de signal (dropout) dans les zones péri-ventriculaires au centre du cerveau et dans les régions thalamiques. La perte du signal affecte principalement les images acquises pendant le pic de la phase systolique, dans des structures comme les ventricules, le tronc cérébral, la portion médiale du cervelet, les régions thalamiques et hypothalamiques, la portion médiale du genou du corps calleux et des régions corticales dans l'interphase entre le tissu et le LCR. Lors d'une accélération du rythme cardiaque, la période diastolique est raccourcie et la probabilité de collecter de données au cours de la systole est augmentée. Par conséquent, les effets des artéfacts des pulsations cardiaques seront importants⁶.

Pour surmonter ce problème, il a été implémenté la méthode de synchronisation cardiaque (cardiac gating), avec un appareil qui prends le pouls du sujet, et qui synchronise l'acquisition des images avec la diastole. Si cette méthode est bien paramétrée, la synchronisation peut être effectuée de manière efficace, sans trop augmenter le temps total de scanning⁶. Voir la Figure 5.

Les pulsations cardiaques affectent les valeurs dérivées du tenseur de diffusion, mais aussi l'orientation apparente des fibres des faisceaux⁶.

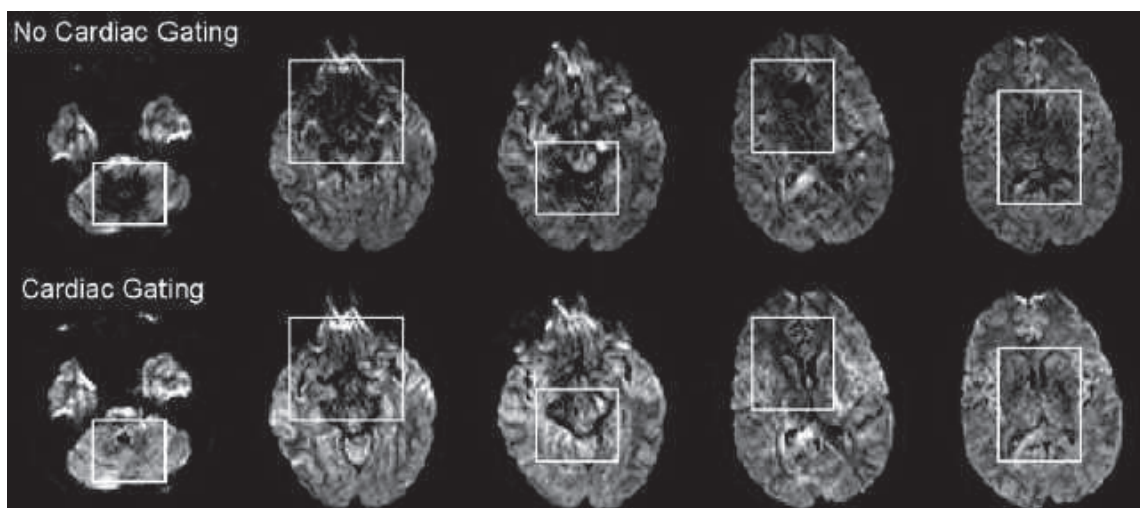


Figure 5 : Images pondérées en diffusion sans (ligne en haut) et avec (rangée en bas) gating cardiaque. Les images montrent la même coupe sur le même sujet. Les cases blanches montrent les différences entre les séquences (CHUNG et al. (2010))¹¹.

1.2.3. Diffusion dans le cerveau : isotropie et anisotropie

Les molécules d'eau se déplacent dans les tissus du cerveau pendant des périodes de diffusion de 50-100 ms, en moyenne sur une distance de près de 1-15 μm , en rebondissant, en traversant ou en interagissant avec des nombreux composants des tissus, tels que les membranes cellulaires, des fibres et des macromolécules (Voir la Figure 6). Comme le mouvement des molécules d'eau est entravé par des obstacles, la distance de diffusion réelle est réduite par rapport à celle de l'eau libre, et la distribution du déplacement n'est donc plus gaussienne. En d'autres termes, bien que la diffusion courte reflète la viscosité intrinsèque locale, les effets des obstacles prédominent à des temps de diffusion plus longs².

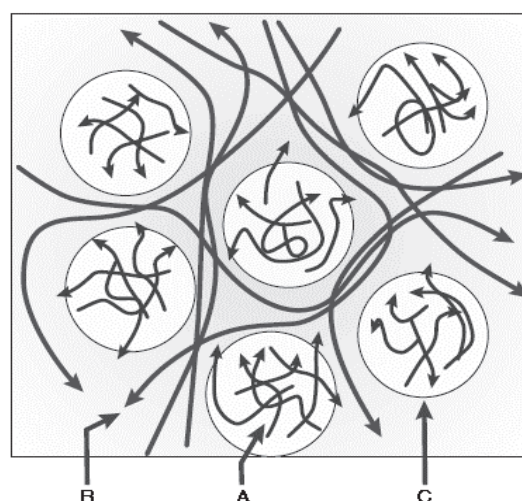


Figure 6 : Dans les tissus biologiques, les obstacles modulent le processus de diffusion libre. La diffusion des molécules peut être limitée dans des espaces fermés, telles que des cellules (A). La diffusion également pourrait être entravée par des obstacles, ce qui produira des voies tortueuses (B). Les échanges entre compartiments ralentissent les déplacements moléculaires (C) (LE BIHAN (2003). Modifié)².

Dans certaines régions du système nerveux central (SNC), l'intensité de diffusion est la même dans toutes les directions; ce type de diffusion est appelé isotrope. Cependant, avec la présence d'obstacles qui limitent le mouvement, la mobilité de l'eau entre les tissus ne sera pas nécessairement la même dans toutes les directions; ce type de diffusion est appelée anisotrope.

La diffusion isotrope peut être trouvée dans les espaces comme le liquide céphalo-rachidien, sauf dans les zones de grande circulation, comme les jets émanant du

foramen de Monroe ou par l'aqueduc cérébral. La substance grise du cortex cérébral chez les adultes montre aussi une diffusion isotrope.

Dans la substance blanche où l'on trouve des fibres fortement orientées de manière cohérente, la diffusion de l'eau est relativement libre dans la direction parallèle à l'orientation des fibres. A l'inverse, la diffusion de l'eau est très restreinte et entravé dans le sens perpendiculaire aux fibres¹² (Voir la Figure 7). La diffusion anisotrope dans la substance blanche provient de l'organisation spécifique des fibres axonales plus ou moins myélinisés disposés en parallèle. La diffusion dans la direction des fibres est environ 3 à 6 fois plus rapide que dans la direction perpendiculaire.

En se basant sur ce phénomène, l'observation non invasive de la diffusion de l'eau *in vivo*, fournit des indicateurs spécifiques des caractéristiques structurales fines et de l'organisation structurale des tissus nerveux, ainsi que des changements subis lors d'une pathologie².

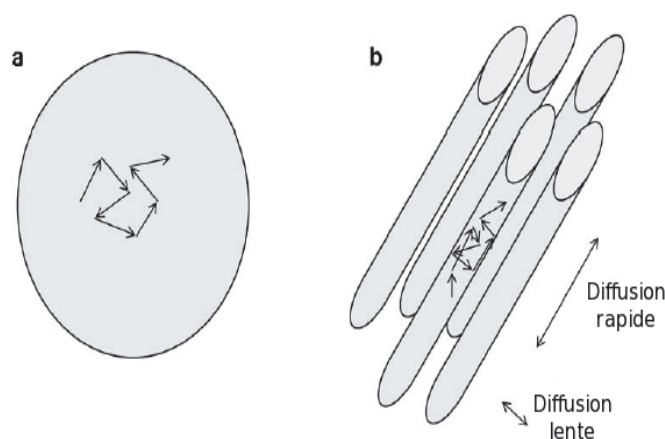


Figure 7 : Diffusion isotrope et anisotrope. a. Diffusion isotrope dans des liquides libres ou dans la substance grise, où il n'y a pas de préférence directionnelle. b. Diffusion de l'eau entre des faisceaux de fibres (ou d'autres structures ordonnées) où le mouvement est entravé dans certaines directions. (ROBERTS et al. (2007). Modifié)³.

Le coefficient de diffusion apparent (ADC : Apparent diffusion coefficient) est un coefficient qui reflète la restriction totale de la diffusion *in vivo*, car elle est indissociable d'autres sources de mobilité de l'eau, comme le transport actif, les gradients de concentration et les changements de la perméabilité des membranes⁵. Chaque pixel est de grande dimension pour un niveau microscopique et comporte un certain nombre d'environnements sous-jacents, comme les espaces intravasculaires,

intracellulaires et extracellulaires, lesquels seront moyennés ensemble et représentés par une seule valeur : l'ADC².

La tortuosité de la diffusion peut être augmentée par un gonflement cellulaire ou une augmentation de la densité cellulaire. A l'inverse, la nécrose, qui entraîne une dégradation des membranes cellulaires, diminue la tortuosité et augmente l'ADC.

Lorsque la diffusion est isotrope, le choix de la direction du gradient de diffusion sensibilisant n'est pas important, parce que l'ADC est identique en toutes les directions. Par contre, quand la diffusion est anisotrope, la mobilité moléculaire n'est pas égale dans toutes les directions. Dans la substance grise ou le liquide céphalo-rachidien (LCR), la diffusion des molécules d'eau est indépendante de l'orientation du tissu (isotrope). En conséquence, le calcul de l'ADC est généralement suffisant pour caractériser la diffusion. Par contre, en milieux anisotropique comme la substance blanche et le muscle squelettique et cardiaque, l'ADC dépend de l'orientation du tissu : une seule valeur d'ADC ne suffit pas pour caractériser adéquatement la mobilité de l'eau, et il est essentiel d'utiliser un tenseur symétrique, en plusieurs directions¹.

Comme les gradients de diffusion peuvent être appliqués sur n'importe quel axe de gradient, l'image résultante peut être rendue sensible aux phénomènes de diffusion dans des directions différentes. Ceci est particulièrement utile dans la caractérisation de la diffusion anisotrope, en permettant déterminer à la fois l'ampleur et l'orientation de l'anisotropie³. L'effet d'anisotropie est exploité afin de cartographier l'orientation spatiale des faisceaux de substance blanche dans le cerveau, en supposant que la direction de la diffusion rapide indique l'orientation générale des fibres².

Les cartes de diffusion peuvent être construites à partir de plus de trois directions de diffusion. Cependant, il est préférable que celles-là ne soient pas colinéaires, c'est à dire qu'elles soient dans des directions différentes et distribuées aussi largement que possible dans l'espace 3D. Cette dernière condition est satisfaite par l'orthogonalité mutuelle dans le cas des trois directions de diffusion⁵. En conséquence, l'orientation des fibres est estimée à partir de trois mesures de diffusion indépendantes au long des axes X, Y, et Z.

Cependant, ces mesures ne suffisent pas. En réalité, les orientations des fibres sont presque toujours obliques par rapport aux axes. Pour trouver avec précision l'orientation des fibres, on doit mesurer la diffusion le long de milliers d'axes⁴. Pour simplifier ce problème, la notion de tenseur de diffusion a été introduite par BASSER et al. (1994)¹³. Dans ce modèle, les mesures au long des différents axes sont montés sur un ellipsoïde 3D. Les propriétés de l'ellipsoïde 3D, à savoir la longueur du plus long, moyen et court

axe (appelés eigenvalues : λ_1 , λ_2 et λ_3) et leurs orientations (appelés eigenvectors : v_1 , v_2 et v_3) peuvent être définies par six paramètres (Voir la Figure 8). Les mesures d'ADC le long de six axes suffisent pour calculer l'ellipsoïde. Pour convertir les résultats des mesures de diffusion vers ces six paramètres, une matrice de $3 \times 3 \times 3$ appelé tenseur symétrique est utilisée, d'où le nom de « Imagerie par Tenseur de Diffusion »⁴.

1.2.4. Imagerie par tenseur de diffusion

En imagerie par tenseur de diffusion (DTI), la diffusion n'est plus décrite par un seul coefficient de diffusion, mais par un ensemble de neuf coefficients qui caractérisent parfaitement comment la diffusion varie dans l'espace en fonction de la direction. Ainsi, les effets de la diffusion anisotrope peuvent être extraits et exploités, offrant plus de détails sur la microstructure des tissus.

Un ellipsoïde est une représentation tridimensionnelle de la distance de diffusion parcourue par les molécules dans un temps de diffusion donné. Dans le cas d'une diffusion isotrope, l'ellipsoïde est simplement une sphère, dont la grandeur est proportionnelle au coefficient de diffusion. Dans le cas de diffusion anisotrope, l'ellipsoïde est allongée (en forme de cigare) si une direction de diffusion prédomine, ou s'aplatit (forme de galette) si une direction contribue moins que les autres (Voir la Figure 8)².

L'axe principal correspond à la direction de diffusion principale, et il est aussi connu comme l'eigenvecteur principal (v_1). Les deuxième et troisième axes permettent de s'étendre sur l'espace 3D, et sont considérés comme les deuxième (v_2) et troisième (v_3) eigenvecteurs. Alors que les eigenvecteurs définissent l'orientation de la diffusion anisotrope « ellipsoïde », le degré de préférence directionnelle est défini en fonction des eigenvalues. Les eigenvalues (λ_1 , λ_2 et λ_3) peuvent être représentées comme les rayons de l'ellipsoïde (avec λ_1 en étant la longueur dans la direction du eigenvecteur principal) (Voir la Figure 8 b.)³.

L'eigenvecteur principal indique l'orientation des faisceaux de fibres axonales. Donc, λ_1 est également appelé «diffusion longitudinale» ou « diffusivité axiale » (parallèle), car il spécifie le taux de diffusion le long de l'orientation des fibres. Les deuxième et troisième eigenvecteurs sont orthogonaux au λ_1 , et leurs eigenvalues associées, λ_2 et λ_3 , donnent l'ampleur de la diffusion dans le plan transversal (perpendiculaire) aux

faisceaux axonaux. Par conséquent, λ_2 et λ_3 sont également connus comme « diffusion radiale »⁵.

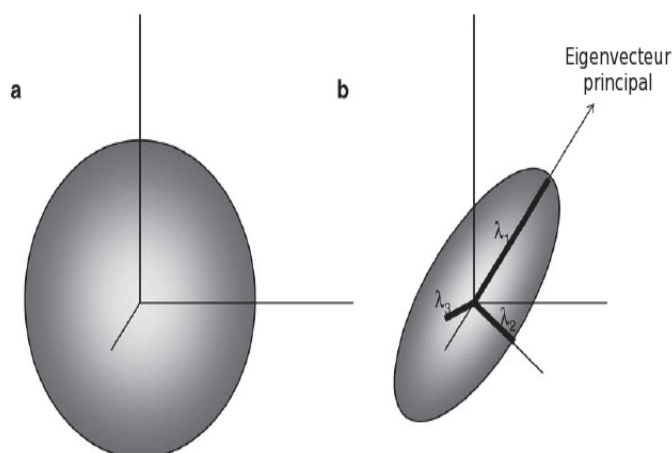


Figure 8 : Ellipsoïdes de diffusion. Définition d'un ellipsoïde à l'aide des eigenvalues du tenseur de diffusion en tant que : a. l'état isotrope et b. une forme plus élargie pour l'état anisotrope. Alors que les eigenvalues déterminent le degré d'élongation de l'ellipsoïde, les eigenvecteurs définissent son orientation (ROBERTS et al. (2007). Modifié)³.

Lorsque l'eigenvalue principale est beaucoup plus grande que les deuxième et troisième eigenvalues, l'anisotropie sera élevée, indiquant une direction privilégiée de diffusion. Cela correspond à une forme allongée de l'ellipsoïde (cigare), avec une direction préférentielle de la diffusion indiquée par le grand axe de l'ellipsoïde ou, de manière équivalente, par l'eigenvecteur principal du tenseur (Voir la Figure 8 b.).

Il y a d'autres mesures de diffusion qui sont couramment utilisés pour décrire la microstructure dans un voxel particulier :

- La Fraction d'Anisotropie (FA : Fractional Anisotropy) mesure le degré de directionnalité de la diffusion intravoxel.

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

La FA décrit le degré dans lequel les déplacements moléculaires varient dans l'espace, en relation à la présence et à la cohérence de structures orientées². (Figure 9). Dans le cerveau, la diffusion allongée dans un voxel indique généralement la

présence d'un faisceau très organisé, avec des axones orientés dans la direction du premier eigenvecteur⁵.

La FA est devenue la mesure d'anisotropie la plus utilisée dans la littérature du DTI, et sa valeur varie de zéro, dans le cas d'une diffusion isotrope ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$), jusqu'à un maximum de 1, indiquant une diffusion parfaitement linéaire au long du principal eigenvecteur ($\lambda_2=0$; $\lambda_3=0$)^{2,5}. Les valeurs de la substance blanche typiques se situent dans un rang de 0.4 à 0.8, en fonction de la densité de fibres des voies locales³.

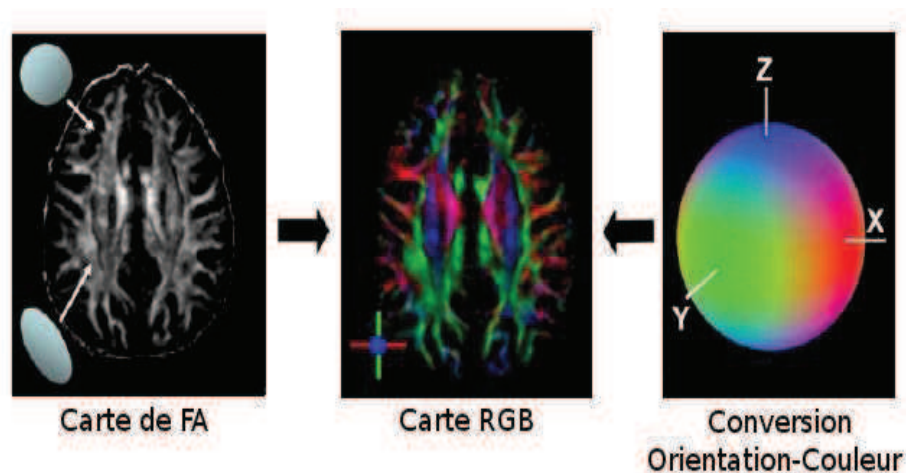


Figure 9 : Une carte de FA peut être réalisée à partir de la forme dans laquelle les régions sombres sont isotropes (sphériques) et les régions brillantes sont anisotropes (allongées). L'information de l'orientation est convertie en une couleur au niveau de chaque pixel. En combinant l'intensité de la carte de FA avec la conversion orientation-couleur, une carte en codage couleur (RGB) peut être créée. La couleur Rouge (Red) représente la direction droite-gauche (axe X); la couleur Vert (Green) représente la direction antéro-postérieure (axe Y) et la couleur Bleu (Blue) représente la direction supéro-inférieure (axe Z) (MORI (2006). Modifié)⁴.

Les premiers rapports ont suggéré que la diffusion anisotrope de l'eau pourrait être expliquée par le fait que les molécules d'eau sont limitées dans les axones à raison de la présence de la gaine de myéline. La myéline est spécifique de la substance blanche, et donc est considérée comme l'un des principaux effecteurs du signal de DTI. Cependant, Beaulieu et Allen, 1994¹⁴, ont montré que le niveau d'anisotropie des nerfs myélinisés et non myélinisés est similaire. Par conséquent, la myéline n'est pas une condition préalable pour l'anisotropie de diffusion dans le tissu neuronal.

Les expériences ultérieures ont montré que les mesures d'anisotropie ne changent pas de façon significative lorsque la myéline est endommagée ou absente, comme dans une maladie démyélinisante comme la sclérose en plaques ou dans un état de pré-myélinisation à différents stades du développement neuronal. Néanmoins, l'étude de Beaulieu et Allen, 1994¹⁴, est discutable car les tissus étudiés avaient des nombreux facteurs différents, tels que le diamètre de l'axone, le volume de la matrice extracellulaire et la composition¹⁵.

La contribution exacte de la myéline à la DTI n'est pas encore totalement éclaircie, mais on peut dire que même si la myéline n'est pas nécessaire pour une diffusion anisotrope, elle module le degré d'anisotropie¹⁶.

- La diffusivité moyenne (MD : Mean Diffusivity) est la moyenne des trois eigenvalues, et décrit la diffusivité directionnelle moyenne des molécules au sein d'un voxel, en caractérisant la présence globale des obstacles à la diffusion⁵.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

L'interprétation des données de MD est plus complexe que pour la FA. Dans les régions qui sont composées de fibres avec une forte orientation cohérente, la MD sera relativement uniforme. Ainsi, pour les zones avec des croisements de fibres, les valeurs de MD seront uniformément plus basses. Cependant, dans les régions où les deux types de fibres co-existent, il y aura une plus grande variation de la MD. Par conséquent, on trouvera une variance plus élevée, et donc la puissance statistique pour détecter des différences de MD sera plus faible¹⁷.

La DTI est certainement un marqueur sensible de la neuropathologie. Par exemple, la démyélinisation peut augmenter la diffusivité radiale (λ_2 et λ_3), sans affecter de manière significative la diffusivité axiale (λ_1). Dans l'inflammation, on trouve une augmentation de la MD, ce qui se traduira par une diminution de la FA. Les effets de l'œdème sur les mesures DTI sont similaires à celles de l'inflammation. Dans la phase aiguë de l'ischémie cérébrale, la MD diminue de façon significative dans la lésion. Après plusieurs jours (~ 5-7 j), la MD commence à se renormaliser. Cependant, les lésions chroniques ischémiques (> 2 semaines) montrent généralement une augmentation significative de la MD¹². En ce qui concerne à la FA, dans la phase aiguë post-AVC, elle peut montrer une légère augmentation (à 2 heures post-AVC)¹⁸. Cependant, dans les

phases subaiguë et chronique après l'AVC, on peut trouver une diminution de la FA, à cause de la perte de l'intégrité structurale des tissus¹⁹. En effet, la dégénérescence Wallérienne semble commencer habituellement dans un délai de 24 heures après la lésion²⁰.

Pour atteindre le haut niveau de qualité d'image nécessaire pour analyser avec précision ces paramètres, il faut comprendre et contrôler correctement plusieurs facteurs techniques. L'estimation du tenseur de diffusion est plus robuste avec des données acquises à partir de plusieurs directions de diffusion, plutôt que la répétition du nombre minimal de directions (6 directions). L'échantillonnage de plus de directions réduit la dépendance de l'orientation et augmente l'exactitude et la précision des paramètres du tenseur de diffusion, tels que FA, MD, les eigenvalues et les eigenvecteurs⁵.

Selon une étude ayant utilisé une simulation de type Monte Carlo sur ordinateur, au moins 20 directions uniques sont nécessaires pour une estimation robuste de la FA, tandis qu'au moins 30 directions sont nécessaires pour une estimation robuste de l'orientation de la MD²¹. L'avantage d'échantillonner plus de 30 directions uniques n'est pas établie pour la DTI, c'est à dire, l'acquisition de 60 directions n'est pas nécessairement meilleur que l'échantillonnage de 30 directions. Ainsi, l'utilisation de 30 directions peut être recommandée pour les études de DTI cliniques de routine. L'acquisition de plus de 30 directions sont utilisées dans des méthodes de modélisation sophistiquées, telles que la l'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI : High angular resolution diffusion-weighted imaging), qui est envisagée pour mieux délimiter la connectivité dans des régions avec une architecture complexe telles que le croisement des fibres⁵.

Les mesures dérivées du tenseur de diffusion sont modérément sensible au bruit. Celui a une tendance à provoquer une surestimation de l'eigenvalue principale (λ_1), une sous-estimation de l'eigenvalue le plus petit (λ_3) et une augmentation de l'incertitude de tous les eigenvalues. En outre, l'orientation des eigenvecteurs ont tendance à être très sensible au bruit. Par conséquent, pour avoir une bonne précision quantitative, il est essentiel d'acquérir des données de DTI avec un SNR suffisant¹².

1.2.4.1. Application du tenseur de diffusion

Les variations des signaux d'IRM peuvent être attribués à un certain nombre de facteurs physiologiques, comme l'œdème, la démyélinisation, la gliose, l'inflammation, le vieillissement et le développement cérébral, entre autres.

Typiquement, il y a une tendance à la réduction des valeurs de FA dans beaucoup de pathologies. La FA n'est pas spécifique, car le signal observé est moyenné dans le pixel, en affectant la capacité de distinguer les différents composants cellulaires. Malgré ça, l'indice de FA est le paramètre le plus utilisé¹⁵.

Parmi les pathologies les plus étudiées avec la DTI, on trouve les pathologies démyélinisantes inflammatoires (comme la sclérose en plaques) et l'AVC. L'AVC a été fortement étudié grâce aux images de diffusion, tant dans la phase aiguë, que pendant la phase chronique, afin de quantifier les atteintes sous-jacentes à la maladie et de suivre l'évolution des patients. Une autre application populaire est l'étude de la connectivité anatomique du cerveau, y compris le développement cérébral et le vieillissement.

Les études de la connectivité neurale permettent l'identification des réseaux qui sous-tendent les processus cérébraux. Avant le développement de la DTI, la connectivité anatomique était limitée aux méthodes histologiques invasives.

La connaissance des voies anatomiques est importante spécialement pour les neurosciences cognitives, car la possibilité de définir les entrées et sorties d'une région du cerveau offre un aperçu de sa spécialisation fonctionnelle. Celle-ci pourrait également fournir l'information sur les temps de propagation depuis l'endroit activé et, donc des indices sur la synchronisation de l'activation de chaque nœud dans le réseau².

Toutes ces applications cherchent à mieux comprendre le fonctionnement du cerveau normal lié à une maladie, afin de recueillir l'information nécessaire pour créer des solutions thérapeutiques et prédire l'évolution des patients.

1.2.5. La tractographie

L'application clinique et scientifique se base sur la localisation et la quantification des voies neuronales spécifiques, et leur application à la médecine et aux neurosciences^{2,5}.

La DTI fournit un moyen pour déterminer la connectivité intravoxel en se basant sur la diffusion de l'eau, afin de reconnaître l'orientation de l'ensemble des faisceaux de substance blanche, en supposant qu'une seule direction est présente ou prédominante dans chaque voxel. Comme la diffusivité est plus importante dans une direction, on

assume que la direction principale de l'axone est parallèle à l'eigenvecteur principale et de cette façon on peut suivre l'axone en 3D à travers le cerveau^{2,5}.

La tractographie est basée sur la sélection d'une « graine » ou « Région de d'intérêt » (ROI), à partir de laquelle les fibres virtuelles seront tracées.

Il y a 2 façons de placer des graines pour initier la tractographie :

- Dans la première méthode, on peut sélectionner un faisceau de fibres spécifique, mais il faut connaître *à priori* l'anatomie de la substance blanche. Par exemple, pour délinéer le faisceau corticospinal (FCS), on pourrait choisir une ROI au niveau de la capsule interne, où on sait que ses fibres passent. Pour suivre ce type de système, la définition de la ROI nécessite de nombreuses tentatives d'essais-erreur. L'identification d'un faisceau de fibres devient encore plus compliqué pour les patients dont la structure cérébrale est déformée, par exemple par une lésion¹⁵.
- L'autre méthode implique de considérer comme une « graine » chaque voxel présentant une certaine valeur d'anisotropie dans l'ensemble du volume 3D du cerveau, afin de générer toutes les voies de substance blanche dans une seule étape. Après, les faisceaux spécifiques seront « filtrés » en utilisant des ROI placées manuellement. Cette dernière approche, dite de « force brute », est considérée comme techniquement supérieure, parce qu'elle est plus robuste dans la reconstruction des fibres et produit un meilleur équilibre de la densité des fibres le long des voies délimitées. Cependant, avec cette méthode, on peut trouver des erreurs (faux positifs), comme la génération de fibres redondantes. Toutefois, l'approche de force brute est plus exigeante en termes de temps de calcul, requête de mémoire et aussi de l'espace du disque de stockage, pour le post-traitement de l'ensemble des fibres⁵⁻⁶.

Même si les grands faisceaux obtenus par la tractographie peuvent être plus facilement comparables visuellement aux vrais faisceaux, il faut reconnaître les limites des méthodes virtuelles. Une modélisation n'est pas libre d'erreur et on peut trouver des faux positifs (fibres aberrantes), donc la validation de la tractographie avec des données anatomiques est un enjeu important. Les méthodes classiques de dissection post-mortem chez l'homme montrent un accord raisonnable avec la tractographie qualitative, mais ces comparaisons sont limitées aux grands faisceaux.

Les méthodes de suivi de fibres peuvent être divisées en déterministes et probabilistes.

1.2.5.1. La méthode déterministe

Le principe général des algorithmes de la tractographie déterministes est d'utiliser les informations directionnelles décrit par le tenseur de diffusion. Les algorithmes les plus connus sont les suivants :

- **FACT**

L'un des algorithmes les plus communs dans la méthode déterministe est le FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking), qui initie la trajectoire des fibres (Streamlines) à partir des voxels définis par l'utilisateur, et suit la direction de l'eigenvecteur principal de voxel à voxel en 3D. Quand la trajectoire de la fibre atteint le bord du voxel, la direction de la trajectoire change pour suivre celle de l'eigenvecteur principal du prochaine voxel. Afin de restreindre la propagation des fibres dans certaines régions du cerveau, des contraintes comme l'angle maximal de virage de la fibre ou une valeur de FA minimale au sein d'un voxel peuvent être appliquées. En plus, on peut utiliser des ROI multiples pour isoler des faisceaux spécifiques, en faisant ce qui s'appelle une « dissection virtuelle »⁵.

- **TEND**

Une autre méthode déterministe est la « Déflexion du Tenseur » (TEND : Tensor Deflection), qui génère un bon suivi de fibres, même en cas de faible anisotropie, où l'eigenvecteur principal montre une plus grande ambiguïté. En effet, l'eigenvecteur principal marche bien quand le tenseur de diffusion est hautement anisotrope et de forme prolata, mais quand il est de forme plus sphérique il y aura un grand degré d'ambiguïté. Cette situation peut refléter des croisements des fibres.

Le TEND est utilisé pour propager des voies dans des régions avec une anisotropie basse et tends à pénaliser les trajectoires avec des courbes prononcées. Il définit la trajectoire du vecteur comme le produit du tenseur de diffusion et la direction du vecteur d'entrée. Dans des régions avec croisement des fibres, le TEND est capable de passer correctement entre les aires d'intersection. Cependant, si les fibres sont obliques, cette technique ne peut pas suivre les trajectoires avec précision⁶.

La méthode déterministe est un mauvais modèle quand il y a de nombreux voxels de substance blanche, contenant plusieurs populations de fibres à des orientations différentes. Dans ce cas, le modèle du tenseur de diffusion qui prend seulement une seule direction par voxel commence à échouer, et pour représenter correctement la distribution de l'orientation, il est nécessaire de faire une acquisition d'images dans des nombreuses directions de diffusion¹⁶.

Les résultats de la tractographie déterministe sont visuellement très beaux (Figure 10), mais ils ne sont pas libres d'erreurs. Il y a beaucoup de sources d'erreurs potentielles qui peuvent affecter les résultats, comme le bruit, les mouvements du patient, la distorsion des artefacts d'imagerie et l'effet de volume partiel. Ces erreurs produisent de l'incertitude dans l'orientation de la diffusion ellipsoïde⁵⁻⁶. La plupart des sources d'erreur sont communes entre les méthodes déterministe et probabiliste.

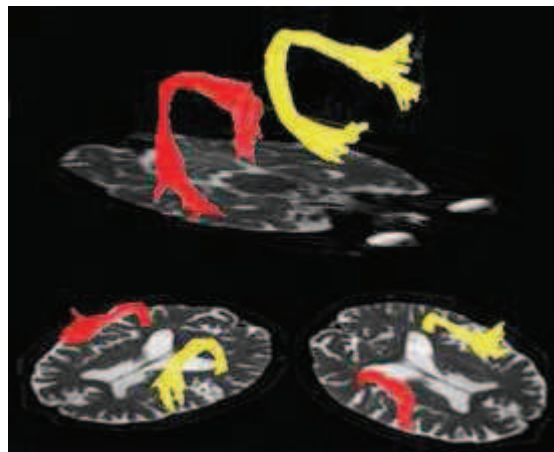


Figure 10 : Tractographie déterministe (algorithme FACT) pour le faisceau Arqué (AF). AF droite, jaune; AF gauche, rouge (KIM et al. (2013). Modifié)²².

Le bruit dans les images provoque la dispersion des tracts, car les méthodes de streamlines se sont basées sur l'intégration de la direction du prochain eigenvecteur principal, donc la dispersion des tracts est plus haute quand le SNR est plus bas⁶.

La progression des tracts marche mieux dans les régions homogènes et parallèles au champ du tenseur de diffusion. Quand les tracts sont propagés dans des champs divergents, ils sont conduits vers l'extérieur et la dispersion augmente. Quand ils rentrent dans des régions où les fibres convergentes, les tracts se fusionnent et la dispersion diminue⁶.

Ainsi, la méthode déterministe ne peut fonctionner que lorsque l'anisotropie et la confiance dans l'estimation de la direction de diffusion est élevé. En pratique, cela

signifie que ces approches utilisent généralement un seuil d'anisotropie de 0.2 et les voies se terminent lorsque l'anisotropie descend au-dessous de ce niveau. Ainsi, alors qu'il est possible de suivre les principaux faisceaux de fibres dans la substance blanche, il n'est pas possible de continuer à tracer des fibres à leurs destinations dans la substance grise, ni de les tracer dans des régions où il y a des croisement des fibres¹⁶.

Une des plus grandes limitations de la tractographie déterministe est le manque de précision dans des aires avec des croisements de fibres. Par exemple, le faisceau corticospinal est difficile à modéliser dans sa portion qui connecte la partie latérale du cortex moteur avec le tronc cérébral. En plus, des nombreux méthodes échouent dans la modélisation des fibres qui passent pour le Centre Semiovale⁶.

Compte tenu de la résolution spatiale limitée de la méthode de diffusion, lorsqu'un voxel contient plusieurs fibres avec différentes orientations ou des croisements, l'anisotropie nette peut être réduite à un degré tel que le suivi de la fibre se termine (faux négatifs). En outre, même s'il y a une anisotropie suffisante pour permettre la propagation, il n'est pas possible de résoudre le croisement des fibres et les trajectoires des voies sont ambiguës. Pour surmonter ce problème, des approches plus sophistiquées sont nécessaires, comme les algorithmes de propagation « Non streamline ». Dans cette catégorie, émerge la méthode probabiliste³.

1.2.5.2. La méthode probabiliste

Aussi bien que la méthode déterministe permet une visualisation directe des faisceaux de fibres, la tractographie probabiliste informe sur la distribution de probabilité estimée de la connexion entre deux ou plus de régions²³.

La méthode typique pour estimer la probabilité de connexion de la fibre est de réaliser des acquisitions d'images répétées du même sujet et, par la suite, utiliser un algorithme spécifique sur le jeu de données afin d'obtenir plusieurs tracts. La probabilité que certaines voies existent dans ce sujet se trouve alors en compter le nombre de tracts réussis, divisé par le nombre total de jeu de données²³.

La méthode probabiliste tente de surmonter le problème du manque de confiance avec lequel les connexions sont établies, un problème fréquent dans les résultats obtenus par la méthode déterministe. La méthode probabiliste intègre l'incertitude attendue dans l'algorithme de suivi, et peut être utilisée pour produire une connectivité métrique pour chaque voxel. Pour incorporer cette « incertitude » dans la procédure de tractographie, il

faut utiliser la description de la « fonction de densité de probabilité » (PDF: Probability Density Function) de l'orientation des fibres. L'objectif de la PDF est de capturer la distribution possible de l'orientation des fibres, en se basant sur la nature de l'information dans un voxel donné. La PDF fait la différence entre les méthodes déterministes et probabilistes⁶. La PDF n'a pas besoin d'un seuil d'anisotropie pour le suivi des fibres. Par conséquent, il est possible de tracer des voies même dans la substance grise. La plupart des méthodes probabilistes maintenant permettent de faire l'estimation de plus d'une direction de diffusion à chaque voxel, en fournissant des données suffisantes pour faire une estimation plus robuste¹⁶.

Il y a 3 grandes techniques de tractographie probabiliste : la méthode de Monte Carlo Streamline, la Propagation Frontale et les Modèles de Connexion Globale⁶.

- **La méthode de Monte Carlo Streamline** fait une simulation des possibles résultats obtenus avec la tractographie déterministe. C'est à dire, quand la PDF de tous les voxels du cerveau a été générée, une tractographie déterministe est lancée plusieurs fois, en utilisant chaque échantillon de PDF de façon randomisée. Cette technique donne une indication qualitative du degré de dispersion des trajectoires, due à l'incertitude des données sous-jacentes.
- **Les méthodes de Propagation Frontale** sont des techniques alternatives aux méthodes appelées Streamlines. Cette approche tente d'identifier des routes dans le cerveau en faisant croître une région appelée « Frontal ». Un des bénéfices théoriques de la Propagation Frontale est que l'information des connexions obtenues est échantillonnée continuellement le long du Frontal, ce qui diminue la possibilité d'avoir des connexions sous-estimées dans les tracts divergents.
- **Les Modèles de Connexion Globale** décrivent comment les estimations de la distribution de l'orientation des fibres peuvent être utilisées pour estimer la confiance dans l'information de connexion obtenue par la tractographie.

La méthode probabiliste offre certains avantages par rapport à la déterministe, mais elle n'est pas exempte des problèmes. Le principal est l'effet de la distance sur la probabilité de connexion, car la robustesse affectée à une connexion diminue avec la distance au point de départ. Si cette information contient une incertitude dans le codage

de la PDF de l'orientation de la fibre, on peut attendre une incertitude dans la propagation des connexions à distance.

Les méthodes probabilistes ont une tendance à propager plus de fibres que les méthodes déterministes, et ont le potentiel de tracer des grandes étendues de substance blanche. Cependant, la précision des méthodes probabilistes est encore limitée par l'information contenue dans le tenseur de diffusion et dans la méthode de construction des PDF⁶.

Il y a d'autres approches de tractographie plus sophistiquées, qui exigent des acquisitions de plus de six directions de diffusion, mais elles impliquent une augmentation dans le temps d'acquisition et dans la complexité de l'analyse, en rendant difficile une adoption clinique généralisée³. Parmi ces approches, on peut nommer « l'Imagerie de Diffusion à Haute Résolution Angulaire » (HARDI : Hight Angular Resolution Diffusion Imaging) et « l'Imagerie à Spectre de Diffusion » (DSI : Diffusion Spectrum Imaging). Ces techniques visent à estimer directement les PDF, sans la nécessité d'imposer une distribution particulière sur les données, notamment gaussienne. En outre, elles peuvent résoudre les orientations multiples des fibres dans un voxel et ont la capacité de suivre des voies dans la substance grise, en fournissant des informations sur la parcellisation corticale et sous-corticale¹⁶.

La méthode probabiliste montre aussi des problèmes de faux négatifs et faux positifs. Les faux négatifs sont provoqués quand la taille physique du tract est inférieur à la résolution des données ou dus aux problèmes de volume partiel. Les faux positifs se produisent pour les défauts du processus de modélisation ou pour les artefacts présents dans les données.

Une valeur de probabilité observée est la probabilité qu'une connexion existe sur la base d'un modèle de signal de diffusion ou sur un modèle de connexion. Cette définition ne parle pas de la connexion anatomique existante dans le cerveau, donc l'interprétation des résultats doit être faite avec précaution⁶.

1.2.6. Analyse quantitative des données de DTI

Actuellement, il n'existe pas encore un consensus sur la meilleure façon d'analyser les données quantitatives de DTI dans la recherche clinique, et cela reste une zone active de développement technique². La plupart des études d'investigation clinique comparent les paramètres entre différents groupes de sujets, afin d'étudier l'association entre ces

paramètres et les variables cliniques. Typiquement, cette comparaison est faite entre un groupe de sujets avec la maladie d'intérêt et un groupe de sujets sains.

Les techniques les plus utilisées sont : l'analyse par Région d'Intérêt, l'Analyse Voxel à Voxel et la Tractographie⁶ :

1.2.6.1. Analyse d'une Région d'Intérêt (ROI)

L'analyse d'une ROI (ROI : Region of interest) est une approche simple qui consiste en l'extraction de l'information (FA, MD, etc.) à partir d'une aire spécifique du cerveau.

Une ROI est typiquement dessinée et positionnée manuellement sur une image à un emplacement particulier. Dans l'étude de la substance blanche, habituellement les ROI se positionnent où passe le faisceau d'intérêt (par exemple, le bras postérieur de la capsule interne pour le faisceau corticospinal). La forme de la ROI peut correspondre à une structure anatomique (par exemple : la partie antérieure des pédoncules cérébraux) ou géométrique (par exemple : un rectangle sur l'aire d'intérêt) en fonction du but de l'étude. En présence d'une lésion cérébrale, la ROI peut être dessinée autour de l'anomalie de signal. Voir la Figure 11.

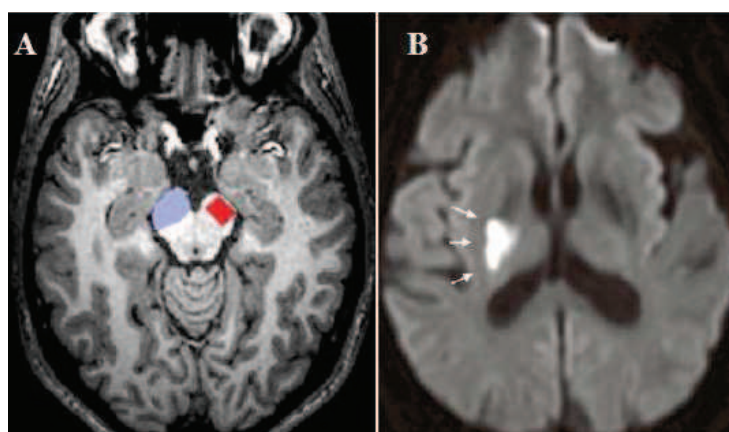


Figure 11 : Positionnement des ROI. A. à gauche en bleu, une ROI sur la partie antérieure du pédoncule cérébral gauche et à droite, une ROI sur cette même région, mais avec une configuration géométrique (rectangle rouge) (SEIZEUR et al. (2013). Modifié)²⁴. B. Les flèches blanches montrent un infarctus subaigu qui implique le bras postérieur de la capsule interne. L'anomalie de signal indique l'aire de la lésion dans laquelle peut se dessiner une ROI, afin d'étudier ses caractéristiques (KUNIMATSU et al. (2003). Modifié)²⁵.

Idéalement, pour éviter les biais dans le positionnement, la ROI doit être définie sur une image qui partage des caractéristiques géométriques avec les cartes de DTI. Après, la ROI est transférée sur la carte contenant les paramètres d'intérêt pour faire l'extraction des valeurs statistiques comme la MD et la FA.

L'utilisation des ROI a des avantages et limites⁶ :

- Pour faire des comparaisons, par exemple entre la même structure des sujets sains et des patients, les ROIs sont hautement sensibles aux petites différences de signal, spécialement si elles sont concentrées dans une aire de petite surface. Ceci peut être négligé avec l'utilisation d'une grande ROI, où le signal est moyenné et les différences peuvent être masquées. Cependant, pour utiliser des ROI, il faut que l'opérateur ait des connaissances d'anatomie et une hypothèse *à priori* pour bien choisir une structure. En plus, il faut considérer que la FA n'est pas uniforme tout le long d'une structure donnée, car une partie de la structure peut être en train de changer avec l'âge²⁶, ou à cause de lésions diffuses. Une ROI de petite taille ne représente pas nécessairement l'état général d'une structure.
- La méthode par ROI ne nécessite pas de techniques computationnelles complexes, mais elle est fortement dépendante de l'opérateur. On peut augmenter la reproductibilité en utilisant des procédures semi-automatiques, et pour minimiser la variabilité dans le positionnement manuel, les ROI doivent être faites par un seul opérateur.
- Pour éviter les biais de l'influence parasite de l'intensité du contraste quand on dessine la ROI sur la carte de FA, il faut s'aider d'autres images, telles que la T1, la T2 ou même la b0, mais comme cette dernière a un pauvre contraste entre la substance blanche et grise et une basse résolution, donc la précision du positionnement est limitée.
- La taille de la ROI peut aussi affecter le résultat final. Les grandes ROI minimisent l'écart-type des résultats, mais augmentent le risque du volume partiel, car elles représentent un mélange des signaux de différentes structures. La taille idéale dépend de la structure spécifique en étude.

1.2.6.2. L'analyse voxel à voxel (VBA)

L'analyse voxel à voxel (VBA : Voxel Based Analysis) est une méthode très populaire pour l'analyse quantitative des images, car elle donne la possibilité d'analyser le cerveau

entier, sans besoin d'une hypothèse *à priori* sur la localisation des anomalies liées à la pathologie. Le but de l'approche VBA est d'identifier les différences dans la composition locale des tissus du cerveau²⁷.

Cette méthode consiste principalement en trois étapes : la normalisation spatiale, le lissage et finalement l'application d'un modèle statistique type Modèle Linéaire Général²⁷ :

- La normalisation des images de différents sujets dans un template commun est une étape fondamentale pour atteindre la correspondance entre la position d'un voxel particulier dans la même structure anatomique entre sujets. L'approche la plus commune est l'utilisation d'une image de référence, comme celles de l'atlas de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI).
- Un problème commun de l'approche VBA est qu'un mauvais alignement local entre les images peut être interprété comme des changements de signal. Le recalage est difficile étant donné les différences individuelles dans la taille et la forme du cerveau, et de l'anatomie de la substance blanche et des gyri²⁸.
- Le lissage est une étape essentielle pour la comparaison statistique. Les experts suggèrent qu'il doit d'être au moins 2 ou 3 fois la taille des voxels des images à comparer.
- La sélection du niveau de lissage est une étape majeure, car cette décision aura des conséquences importantes sur les résultats. Varier la taille du filtre de lissage (Kernel) dans la VBA, peut conduire à des résultats différents dans l'analyse des données de FA²⁸. En plus, le lissage augmente la quantité de volume partiel, en mélangeant différents types de tissus dedans un voxel.
- L'étape finale d'une analyse voxel à voxel implique une analyse statistique. D'habitude, on utilise le Modèle Linéaire Général, ce qui permet de faire une variété de différents tests statistiques, tels que les comparaisons de groupes et les corrélations avec des covariables d'intérêt (voir la Figure 12).

L'approche VBA a des avantages et limites⁶ :

- Le plus grand avantage de l'approche VBA sur les autres méthodes est qu'elle fournit l'information sur le site où se trouve l'anomalie, car elle montre des régions où la substance grise ou blanche diffère significativement, par exemple entre un groupe de sujets sains et malades.

- Cette méthode est hautement reproductible, mais comme il existe des nombreuses options pour le pré-traitement et l'analyse, on peut toutefois trouver des variations dans les résultats d'études similaires.
- Les détracteurs mettent en question l'exactitude de la méthode, car la normalisation des images dans un espace standard nécessite un haut degré d'interpolation. En outre, les images sont lissées fortement pour atteindre une distribution normale. Ces étapes peuvent influencer l'analyse en affectant la précision de la localisation des régions anormales et incrémenter le nombre de voxel avec des problèmes de volume partiel.
- Les résultats vont dépendre de la normalisation spatiale, de la sélection du template d'images pour faire le recalage, du Kernel de lissage des images, du type d'analyse statistique, de la correction pour les comparaisons multiples et du niveau de significativité. En plus, pour réussir une VBA il faut une qualité et un SNR hauts, spécialement quand il s'agit des petites différences, en sachant qu'une bonne résolution donne une bonne spécificité spatiale.

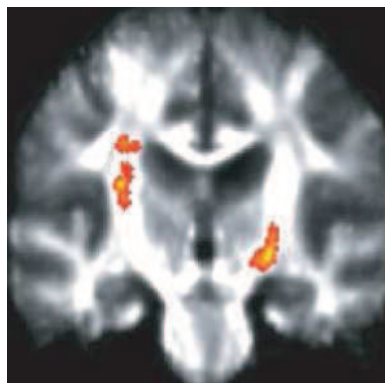


Figure 12 : Régions du faisceau corticospinal ipsi et contralésionnelles, présentant une corrélation significative positive ($p < 0.001$) entre la FA et la motricité (mesurée par le score du Medical Research Council) chez des patients ayant subi un AVC droit chronique. Vue selon la convention neurologique (SCHAECHTER et al. (2009). Modifié)²⁹.

1.2.6.3. La tractographie

La tractographie peut être utilisée comme la base d'une évaluation quantitative de la microstructure d'un faisceau spécifique. Les cartes de diffusion, y compris les cartes de FA, MD et des eigenvalues, sont intrinsèquement recalées sur les faisceaux qui résultent

des méthodes déterministe ou probabiliste. En plus, il est possible d'étudier le volume du tract et le nombre de fibres modélisées des faisceaux.

Un avantage important de la tractographie est qu'il est possible de reconstruire une grande partie des voies d'intérêt ou un faisceau entier, par opposition à seulement l'analyse d'une petite région dans des études de ROI²⁸. En plus, la tractographie n'a pas besoin du recalage inter-sujet, donc l'espace de reconstruction est l'espace dit « natif », c'est-à-dire du sujet. Elle nécessite une hypothèse *à priori* pour le choix des faisceaux d'intérêt et le positionnement de la graine.

De même que pour les autres méthodes, les limites de la tractographie dépendent principalement des aspects techniques :

- On peut trouver des divergences dans les résultats d'une tractographie faite en utilisant différents logiciels et algorithmes²³. CHUNG et al. (2011), suggèrent qu'exécuter le même algorithme de tractographie avec des paramètres identiques, sur différents ordinateurs pourraient aboutir à des résultats distincts²³.
- L'une des grandes limites de la tractographie est la difficulté d'interprétation des résultats en termes de volumes ou de nombres de fibres reconstruites, du fait de faux positifs (fibres aberrantes, redondantes) et des faux négatifs (absence de fibre due à un problème technique). En effet, le volume du faisceau modélisé est une mesure compliquée, du fait de sa haute sensibilité au positionnement et à la taille de la graine, ainsi qu'au nombre de directions de diffusion⁶. La variabilité de la modélisation du volume des faisceaux peut produire un biais dans le calcul des paramètres de diffusion (FA, MD, etc.), car on les mesure dans le volume modélisé.
- Les aires avec des croisements des fibres sont elles aussi sources de faux positifs et faux négatifs. Dans le cerveau, il y a des nombreuses régions avec des croisements de fibres, comme par exemple le Centre Semiovale. Par conséquent les changements des angles et des fractions volumiques relatives des fibres croisées dans un voxel peuvent entraîner des changements d'anisotropie importants, sans aucune anomalie de la substance blanche. Ainsi, avec certaines méthodes de reconstruction, dans les aires avec des croisements des fibres, la modélisation d'un faisceau peut être interrompue, même chez les sujets sains. Par conséquent, les résultats de la tractographie, surtout dans une pathologie, dépend fortement du réglage du seuil de FA dans les paramètres de la méthode de tractographie choisie.

- Une autre source d'erreur, différente de celles des aspects techniques de la méthode, est la variabilité anatomique inter-sujet des tracts résultants. Cette variabilité peut être dérivée des vrais différences anatomiques ou à des problèmes de modélisation des faisceaux.

Dans le Tableau 1 il y a une comparaison des méthodes d'analyse des données de DTI.

Tableau 1. Comparaison entre différentes méthodes d'analyse des données de DTI

Méthode	Objectif	Avantages	Limites
L'analyse d'une région d'intérêt (ROI)	Consiste en l'extraction de l'information (FA, MD, etc.) à partir d'une aire spécifique du cerveau.	• Hautement sensible aux petites différences de signal. • Ne nécessite pas des techniques computationnelles complexes.	• Connaissances d'anatomie et une hypothèse <i>à priori</i>. • Dépend du positionnement et de la taille de la ROI. • Fortement dépendante de l'opérateur.
L'analyse voxel à voxel (VBA)	Sert à identifier les différences dans la composition locale des tissus à l'échelle du cerveau entier. - Comparaison inter-groupes -Corrélation anatomo-clinique	• Pas besoin d'hypothèse <i>à priori</i> : Analyse cerveau entier • Hautement reproductible	• Dépend de la normalisation spatiale et de la sélection du template d'images pour faire le recalage. • Dépend du Kernel de lissage des images. • Dépend du type d'analyse statistique, de la correction pour les comparaisons multiples. • Dépend de la variabilité anatomique inter-sujet.
La tractographie	Elle permet calculer principalement des valeurs de FA, de MD, des eigenvalues, ainsi que le volume du tract et le nombre de fibres du faisceau modélisé.	• Reconstruction d'une grande partie des voies d'intérêt ou un faisceau entier. • N'a pas besoin du recalage inter-sujet. • Peut être automatisée.	• Nécessite une hypothèse <i>à priori</i> sur un faisceau • Dépend du logiciel, du positionnement de la graine, des algorithmes de calcul et de l'ordinateur utilisé. • Montre des problèmes dans les aires avec des croisements de fibres, où la modélisation d'un faisceau peut être interrompue. • Dépend fortement du réglage du seuil de FA dans les paramètres de la méthode de tractographie choisie. • Dépend de la variabilité anatomique inter-sujet. • Expérience requise.

1.2.7. Limites de la DTI

L'interprétation des résultats de la DTI n'est pas toujours simple. Lorsque l'on tente de connecter des observations d'IRM à la neuroanatomie sous-jacente, il y a toujours une certaine ambiguïté. Il est important de distinguer les informations anatomiques qui peuvent être récupérées et interprétées avec un haut degré de confiance de celles qui ne peuvent pas. L'interprétation des données de DTI requiert une certaine expérience car les pièges sont nombreux. J'ai déjà évoqué certains de ces pièges dans le chapitre précédent, mais je vais revenir sur deux d'entre eux :

L'effet de volume partiel

L'effet de volume partiel est connu pour affecter la précision de l'estimation des paramètres DTI, mais il n'est pas toujours considéré comme une cause potentielle de l'ambiguïté dans les analyses quantitatives de diffusion. Celui-ci est présent dans le calcul des mesures de diffusion lorsqu'on moyenne des valeurs des données particulièrement sur une ROI³⁰, mais il est aussi présent avec les autres techniques.

La résolution d'un voxel est typiquement de 1 à 3 mm. Par contre, le diamètre axonal est généralement d'environ 1 micron. Cette disparité conduit à faire une moyenne de différentes populations de fibres dans un même voxel³¹. L'information microscopique est moyennée sur tout le volume du voxel et, s'il y a plusieurs populations de fibres avec des orientations différentes, leur contribution au signal pourrait être moyennée.

La DTI peut échouer dans des aires avec des problèmes de volume partiel, où la substance blanche / grise ou la substance blanche / LCR ou deux systèmes de fibres de substance blanche résident dans le même pixel ou passent par un même pixel, en ayant souvent des orientations différentes. En effet, les zones de substance blanche où deux ou plusieurs systèmes de fibres passent dans le même pixel apparaissent hypointenses. Le modèle de DTI ne peut pas représenter les deux systèmes et va les interpréter comme une zone de basse anisotropie¹⁵.

L'interprétation des mesures par rapport à la microstructure

Si l'on trouve des changements dans l'anisotropie de diffusion, on ne peut pas conclure immédiatement que la source des anomalies réside dans la microstructure du tissu, comme la myéline et les axones, car il pourrait être dû à l'organisation des axones au niveau macroscopique. En effet, le cortex a une faible anisotropie (FA <0.2) parce que

l'orientation des axones et des dendrites n'est pas normalement alignée (et non parce que la microstructure est atteinte). C'est également valable lorsqu'un faisceau possède une certaine courbure (par exemple faisceau unciné ou arqué) car la courbure d'un faisceau va modifier les mesures de diffusion³⁰. La diminution de la FA au niveau de cette courbure n'est pas non plus due à une atteinte du faisceau dans ce cas. Ceci souligne l'importance de réaliser des mesures controlatérales et d'exprimer les paramètres en ratio, plutôt qu'en valeur absolue.

L'utilisation de la DTI dans la recherche a besoin de l'implémentation de toutes les considérations techniques nécessaires selon la méthode choisie, ainsi qu'une interprétation prudente des résultats obtenus.

En conclusion, toute l'information fournie par les différentes méthodes d'IRM est essentielle pour élucider les caractéristiques et le fonctionnement du cerveau dans un état de normalité et de pathologie, afin d'aider à la prédiction de l'évolution d'une maladie, à la création des nouvelles approches thérapeutiques et à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Les progrès des technologies pour l'exploration non invasive du cerveau humain ont augmenté l'information sur la réorganisation cérébrale après l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Les paramètres calculés par la DTI sont les indices les plus largement utilisés pour évaluer l'intégrité de la substance blanche chez les patients atteints d'AVC.

La DTI offre un grand potentiel dans l'étude des patients d'AVC, en particulier en ce qui concerne le suivi des patients dans la phase aiguë et chronique sur une base objective, en identifiant des bio-marqueurs d'intégrité de la substance blanche qui puissent prédire les résultats cliniques.

Dans la prochaine partie, j'exposerai des généralités sur l'AVC et sur l'étude de la récupération motrice en me basant principalement sur la DTI.

Partie II : Atteinte du faisceau corticospinal et pronostic moteur après un AIC

2.1. L'AIC

2.1.1 Quelques chiffres

On dénombre 150 000 nouveaux patients atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC) par an en France et l'accident ischémique cérébral (AIC) représente environ 85 % des AVC. L'AVC est la 1^{ère} cause de handicap moteur, la 2^{ème} cause de démence et la 3^{ème} cause de mortalité. Le nombre de personnes handicapées après un AVC excède celui des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

Les AIC sont provoqués soit par un thrombus artérioscléreux soit par une embolie, qui produit l'occlusion d'un vaisseau cérébral et l'ischémie du tissu cérébral en aval du site de l'obstruction³².

80% des AIC touchent le territoire carotidien (AIC sylvien superficiel, sylvien profond, sylvien total ou cérébral antérieur), les 20% restants affectent le territoire vertébrobasilaire (AIC cérébral postérieur, cérébelleux ou du tronc cérébral). Les manifestations cliniques de l'AVC varient selon l'emplacement et la taille de la lésion cérébrale. Les signes et symptômes de l'AVC sont nombreux et peuvent inclure des dysfonctionnements sensori-moteurs variables, tels que l'hémiplégie, l'hémi-parésie, l'hypoesthésie, altération des mouvements oculaires, des défauts visuels, des problèmes de langage, ainsi que des vertiges.

Parmi les facteurs de risque de l'AVC connus chez l'adulte, on peut mentionner des facteurs non modifiables comme l'âge et le sexe, et d'autres qui sont modifiables comme l'hypertension, la diabète, le tabagisme, le sédentarisme, le surpoids, l'obésité, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie³³. Il est fréquent que les patients présentent plusieurs de ces facteurs, ce qui affecte directement la gestion clinique et thérapeutique.

Bien que les conséquences d'un AVC puissent être dévastatrices, de nombreux patients ont une récupération spontanée partielle ou complète. Cette récupération est améliorée par les thérapies de rééducation motrice et du langage.

La cinétique de récupération est variable d'un patient à un autre. Globalement, il existe une phase « rapide » dans les 30 premiers jours après un AVC. Une amélioration significative se poursuit jusqu'à 90 jours après l'AVC et même au-delà. Les déficits cognitifs sont plus susceptibles de montrer des gains spontanés plus tardifs³⁴.

2.1.2 Physiopathologie de l'ischémie cérébrale

Le mécanisme pathogénique sous-jacent à l'AVC est l'interruption de l'apport d'oxygène et de glucose au tissu cérébral. Le cerveau ne stocke pas le glycogène et nécessite environ 60 à 70 ml de perfusion pour 100 g de tissu par minute pour une fonction normale. Une baisse du débit sanguin à 25 ml/100 g/min conduit à une ischémie neuronale. L'insuffisance d'énergie est suivie par des symptômes neurologiques et postérieurement par des lésions irréversibles³².

Après une thrombose ou une embolie, dans le cœur de la zone ischémique, le débit sanguin cérébral est sévèrement diminué, et la mort cellulaire excitotoxique et nécrotique est rapide. Dans la zone périphérique de la lésion, aussi connue comme la « pénombre ischémique », la mort cellulaire se produit moins rapidement à travers de l'apoptose et l'inflammation³⁵. Le site, la taille et la durée de l'occlusion, la présence ou l'absence d'une circulation collatérale, la pression artérielle et la température corporelle sont certains des facteurs qui influencent la dimension finale de l'infarctus cérébral.

2.2. Pronostic moteur après un AIC

2.2.1. Le taux de récupération fonctionnelle

Globalement, les observations cliniques tendent à montrer que la récupération des déficits (moteurs ou cognitifs) évolue en 2 phases : une phase précoce, rapide, (2 à 3 premiers mois suivant l'AVC) et une phase tardive, plus lente, (jusqu'à 12 / 18 mois post-AVC). Ces deux phases pourraient être liées à différents mécanismes de plasticité cérébrale.

La chronologie de la récupération est mieux connue pour les déficits d'ordre moteur³⁶ :

1. Concernant la marche, l'ensemble des études montrent que 80% des patients marchent à un an après l'AVC. Cette reprise intervient entre les 3e et 6e mois dans 73 % des cas et entre les 6e et 12e mois dans moins de 10 % des cas.
2. Concernant la fonctionnalité du membre supérieur, le pronostic reste moins bon. La qualité de la récupération dépend en grande partie de la sévérité du déficit moteur initial. Environ 79 % des hémiparétiques dont le déficit moteur initial est incomplet récupèrent la fonction du membre supérieur, contre 14 à 18 % quand le déficit initial est complet³⁷. Passé un mois, l'absence totale de récupération motrice et la présence

d'une spasticité et de troubles cognitifs et sensitifs sont des indicateurs de mauvais pronostic. Lorsqu'il y a récupération, elle est généralement rapide dans les trois premiers mois, puis plus lente entre le 3^e et le 6^e mois³⁸.

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans l'évolution du déficit avec différents niveaux de preuves:

- la sévérité des troubles neurologiques initiaux : c'est-à-dire essentiellement l'importance du déficit sensitivo-moteur et / ou de l'aphasie à l'admission du patient. La sévérité initiale se score grâce à l'échelle NIHSS.

L'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) a été décrite par BROTT, en 1989³⁹, pour servir à évaluer les patients ayant un accident ischémique cérébral en phase aiguë. Actuellement, elle est utilisée pour évaluer la gravité et le pronostic des patients victimes d'AVC aussi dans la phase chronique. Cette échelle est simple, valide et fiable, qualités particulièrement importantes lors des essais multicentriques.

L'échelle NIHSS consiste en une cotation du niveau de conscience, de l'oculomotricité, du champ visuel, de la paralysie faciale, de la motricité des membres supérieurs et inférieurs, de l'ataxie, de la sensibilité, du langage, de la dysarthrie et de la négligence. Elle permet une cotation de 0 à 42 points. Plus le score est élevé, plus le déficit est sévère (Annexe 4.1).

L'étude de MUIR et al. (1996)⁴⁰, montre que le NIHSS a des bonnes valeurs prédictives : il a une sensibilité à un mauvais pronostic de 0.71 (95% IC ; 0.64-0.79), une spécificité de 0.90 (95% IC ; 0.86-0.94), une valeur prédictive positive de 0.82 (95% IC ; 0.75-0.89), et une valeur prédictive globale de 0.83 (95% IC ; 0.79-0.87).

- des facteurs individuels: notamment l'âge et le degré d'indépendance fonctionnelle avant l'AVC.
- des facteurs liés à l'AVC lui-même, en particulier au territoire vasculaire lésé: à un an, 4 % des AVC ischémiques carotidiens totaux, 55 % des AVC carotidiens partiels et 62 % des AVC vertébro-basilaires récupèrent une indépendance fonctionnelle (évaluée par le score fonctionnel de Rankin modifié, Annexe 4.2).

L'évaluation du handicap se fait au moyen d'échelles validées et connues de l'ensemble des intervenants médicaux et para-médicaux travaillant avec les patients atteints d'AVC⁷. Parmi les échelles évaluant le handicap, celle de Barthel est la mieux

connue (Annexe 4.3), bien qu'elle soit essentiellement centrée sur les fonctions motrices. La cotation du degré de dépendance fonctionnelle se fait généralement au moyen du score de Rankin modifié (mRS) qui permet d'intégrer non seulement le handicap moteur et neuropsychologique mais aussi les capacités d'adaptation du patient à son nouvel état. Le mRS à 3 mois est souvent utilisé comme critère de jugement de la récupération clinique avec une dichotomie classique entre le mRS 0 à 2, correspondant au patient ayant récupéré une autonomie fonctionnelle, et le mRS 3 à 5 correspondant à ceux dont l'état de dépendance requiert la participation d'une tierce personne. D'autres utilisent un seuil à 1 correspondant à une reprise de toutes les activités antérieures ou à 3, correspondant à la restauration d'une autonomie de marche.

2.2.2. Facteurs individuels déterminants la récupération fonctionnelle

2.2.2.1. L'Age

La signification pronostique de l'âge est un sujet de débat depuis longtemps, même si les données avaient une tendance à privilégier l'interprétation que les patients plus âgés ont des résultats fonctionnels moins favorables que les plus jeunes.

Il est difficile de déterminer si l'âge est important par soi-même ou indirectement par les co-morbidités associées. L'incidence accrue des maladies chroniques (comme la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque congestive, la diabète et hypertension) chez les personnes âgées est une explication possible⁴¹.

L'étude de TILLING et al. (2001)⁴², montre que, en moyenne, les patients > 80 ans, avec une dysphasie ou un déficit moteur, avaient une moins bonne récupération fonctionnelle après un AVC, et que même s'ils avaient une tendance à s'améliorer plus vite que les patients plus jeunes, le pronostic à long terme était plus mauvais.

L'étude multicentrique de WEIMAR et al. (2002)⁴³, montre que chez les patients âgés, il y a un risque plus haut de ne pas atteindre la guérison complète après l'AVC. Les patients âgés ont un risque plus élevé de complications ultérieures.

Plus tard, WEIMAR et al. (2004)⁴⁴, ont développé et validé avec succès un modèle pour prédire la survie et l'indépendance fonctionnelle à 3 mois, en se basant sur l'âge et sur les troubles neurologiques mesurés par l'échelle NIHSS dans les 6 heures qui suivent l'apparition des symptômes.

Ces données corroborent la relation entre l'âge des sujets et le degré de récupération post-AVC. Même si la capacité de neuroplasticité diminue avec le vieillissement, il y a des possibilités de récupération après une lésion du système nerveux⁴⁵.

2.2.2.2. *La sévérité clinique initiale*

La sévérité initiale de l'AVC est un bon facteur prédictif de la récupération fonctionnelle dans de nombreuses études.

Les déficits neurologiques comme: le niveau de conscience, l'orientation, la parésie des membres inférieurs, l'ataxie du tronc et la dysphagie ont été nommés comme des facteurs prédictifs indépendants⁴³. Par contre, la plupart des études utilisent des échelles globales pour mesurer les déficits des patients, comme un seul score total.

Dans l'étude de WEIMAR et al. (2002)⁴³, le score NIHSS total à l'admission était un facteur pronostique de la dépendance fonctionnelle ou de décès. En plus, la sévérité de la parésie des bras (mesuré par le NIHSS) et le score obtenu avec l'échelle de Rankin dès 48 à 72 heures post-AVC, considérés ensemble, sont ressortis comme un facteur pronostique supplémentaire de la dépendance fonctionnelle ou de décès.

HENON et al. (1995)⁴⁶, ont décrit aussi que le niveau de dépendance à 3 mois dépendait de la gravité des déficits cliniques initiaux, mesurées dans la phase aiguë par l'échelle neurologique d'Orgogozo et à 3 mois par le Glasgow Outcome Scale. Dans cette étude, en ce qui concerne le résultat à 3 mois, seule la gravité des déficits globaux, la présence d'antécédents d'AVC, et l'âge ont été établis comme des facteurs prédictifs indépendants.

Le risque de décès ou de dépendance après 3 mois chez les jeunes patients admis avec un déficit modéré et n'ayant pas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral était seulement de 6.77%. Chez les patients de plus de 70 ans, avec un AVC précédent et un déficit sévère, le risque était de 75%.

L'étude de FRANKEL et al. (2000)⁴⁷, montre que les patients atteints d'un grave déficit neurologique après un AIC aigu avaient un mauvais pronostic à 3 mois, et que pendant la première semaine post AIC, le score NIHSS était prédictif du handicap.

Un modèle de prédiction fait par FRANKEL et al. (2000)⁴⁷, montre que, à 2 heures post-AVC, un score NIHSS > 16 et un NIHSS moteur (items 5 et 6) >9, les deux ensemble, avaient une sensibilité de 18% (95% IC ; 0.12-0.24), une spécificité de 99% (95% IC ; 0.98-1.00) et une valeur prédictive à 3 mois de 96 % (95% IC ; 0.89-1.00).

Dans le modèle de WEIMAR et al. (2004)⁴⁴, les mesures cliniques prises avec l'échelle NIHSS dans les 6 heures qui suivent l'apparition des symptômes, avaient une grande valeur prédictive. De cette façon, en utilisant ensemble l'âge et la sévérité initiale, 75% des patients ont été classés correctement pour l'indépendance fonctionnelle et 85% pour la survie.

La plupart des chercheurs utilisent des scores globaux pour prédire une récupération globale, cependant pour se focaliser plus sur la récupération fonctionnelle motrice, KWAH et al. (2013)⁴⁸, ont fait une étude qui montre que l'âge et la sévérité initiale des patients mesurée par l'échelle NIHSS global était un prédicteur significatif ($p < 0.005$) de la récupération de la marche et de la fonction du bras. En plus, l'échelle NIHSS toute seule était prédictive de l'autonomie dans l'alimentation.

Les résultats de ces études soulignent l'importance de la sévérité clinique initiale comme un facteur prédictif de la récupération post-AVC. Le score total de l'échelle NIHSS, même s'il considère des déficits cognitifs, sensitifs et moteurs ensemble, a été signalé comme un bon prédicteur du handicap moteur également.

2.2.3. Facteurs liés à la lésion qui influencent la récupération

2.2.3.1. Le volume de la lésion

Une étude a révélé que les patients avec des volumes de lésion ischémique ou hémorragique, de 9 à 15.5 ml peuvent montrer différents degrés de récupération fonctionnelle, de l'absence de récupération jusqu'à une restitution complète⁴⁹.

En effet, dans la littérature il y a des données contradictoires sur le pouvoir prédictif du volume des lésions post AIC. Dans l'étude de YOO et al. (2012)⁵⁰, les volumes des infarctus mesurée par l'imagerie pondérée en diffusion (DWI) étaient en corrélation avec la récupération clinique à 3 mois, mesuré par l'échelle de Rankin (Rho : 0.592 ; 95% IC : 0.453-0.703 ; $p < 0.001$). Cependant, WARDLAW et al. (2002)⁵¹ avaient constaté chez 108 sujets qu'il y avait une tendance pour que les patients qui étaient morts ou dépendants (selon l'échelle de Rankin ≥ 3) à 6 mois post-AVC, étaient également plus susceptibles d'avoir une grande lésion, mais cette association univariée n'a pas atteint la significativité ($p=0.17$). Après avoir testé l'indépendance de l'association des facteurs prédictifs étudiés, les auteurs ont suggéré que le volume de la lésion n'avait aucune valeur ajoutée dans la prédiction du handicap à 6 mois post AVC ($p=0.04$), par rapport aux autres prédicteurs tels que l'âge ($p=0.01$) et les déficits

neurologiques initiaux mesurées par le Canadian Neurological Scale ($p < 0.001$), et donc, qu'il n'était pas un prédicteur indépendant.

Par contre, BAIRD et al. (2001)⁵², avaient démontré que l'utilisation des données d'imagerie (taille de la lésion mesurée par les séquences de diffusion) en combinaison avec des facteurs cliniques neurologiques (mesurés par le score NIHSS) étaient plus précis pour prédire la récupération clinique, et que cette stratégie était plus performante que le facteur clinique ou d'imagerie utilisé tout seul.

En résumé, le volume de l'infarctus (que ce soit dans les premières heures ou à la phase subaiguë-chronique) est corrélé au handicap global. Il est plus incertain de savoir, si, par rapport au score clinique, il y a une valeur ajoutée ou non. Les scores cliniques (souvent mesurée par le NIHSS) prédisent bien l'évolution des déficits mineurs ou sévères, mais il est souvent plus difficile de le corrélér au pronostic pour les déficits intermédiaires. La valeur ajoutée de l'imagerie pourrait prendre ici une place importante. En ce qui concerne des symptômes spécifiques, la localisation anatomique pourrait être un facteur déterminant expliquant le pronostic.

2.2.3.2. *La localisation de la lésion*

La localisation de la lésion est importante dans la récupération post-AVC.

La relation entre la localisation, la taille des lésions cérébrales, et l'atteinte fonctionnelle chez les patients post-AVC est controversée. CHEN et al. (2000)⁵³, suggèrent que la combinaison de la taille de la lésion cérébrale et son emplacement, les deux ensemble, plutôt que la taille ou l'emplacement individuellement, était plus prédictif du degré d'atteinte fonctionnelle post-AVC. Ils ont établi des profils de lésions du cerveau chez 55 patients victimes d'AVC, en se basant sur la localisation et la taille des lésions, et la récupération motrice. Tout d'abord, tous les patients ont été divisés en cinq sous-groupes, en fonction de la localisation de leur lésion primaire (le cortex moteur, la corona radiata, la capsule interne, le putamen et le thalamus). Ensuite, chaque sous-groupe a été divisée selon le degré de récupération des patients, mesurée par l'échelle de Brunnström (bonne récupération: score moteur total ≥ 18 et mauvaise récupération : score moteur total < 18) à 6 mois après l'AVC. Puis ont été déterminés des seuils de volume prédictifs d'une bonne (ou mauvaise) récupération pour chacune des 5 localisations. Les seuils étaient de 75cm^3 pour le cortex moteur, 4cm^3 pour la corona radiata, 0.75cm^3 pour la capsule interne, 22cm^3 pour le putamen, et 12cm^3 pour

le thalamus. La sensibilité pour la prédiction de la bonne (ou mauvaise), récupération était de 100% dans les 5 localisations, et la spécificité était de 75%, 100%, 100%, 93% et 100% pour le cortex moteur, la corona radiata, la capsule interne, le putamen et le thalamus, respectivement.

Ces profils lésionnels corrélaient plus fortement avec le score moyen du FIM (Functional Independence Measure) et le score moteur (Brunnström), dans les deux délais post-AVC (1 et 6 mois), que la taille absolue ou relative de la lésion (mesurée à 1 mois post-AVC). La taille de la lésion absolue ne corrélait pas avec le score FIM à 6 mois post-AVC et seulement la taille relative de la lésion dans la partie postérieure de la corona radiata avait une corrélation négative avec le score moteur total (Figure 13).

Ces résultats montrent l'intérêt d'une approche combinant la localisation lésionnelle et le volume dans la prédiction de la qualité de la récupération motrice et fonctionnelle après un AVC.

Facteurs des lésions cérébrales	FIM		Score moteur	
	1 mois	6 mois	1 mois	6 mois
Profils des lésion	0.456*	0.578*	0.847*	0.861*
Lésion absolue (cm3)	-0.351*	-0.325	-0.362*	-0.349*
Lésion relative dans la couronne radiata (cm3)	-0.196	-0.309	-0.356*	-0.429

Figure 13 : Corrélation entre les facteurs de lésion cérébrale et le score moyen de la Functional Independence Measure (FIM) et le score moteur total, lors du premier et du sixième mois après l'AVC. *Coefficient de corrélation de Spearman (rho) $p < 0.01$ (CHEN et al. (2000). Modifié)⁵³.

L'importance de la localisation a été évaluée aussi dans des études plus spécifiques. L'étude de ABELA et al. (2012)⁵⁴, montre qu'une lésion dans l'aire somatosensorielle dans le gyrus post-central et le sillon intrapariétal, affecte de manière décisive la dynamique de la récupération, ce qui conduit à une récupération plus faible. Ces résultats suggèrent qu'une intégration sensori-motrice déficitaire a un impact significatif sur la motricité de la main et interfère avec la récupération après un AVC.

PUIG et al. (2011)⁵⁵, ont comparé le degré d'atteinte du faisceau corticospinal à différents niveaux. Ils ont trouvé que l'atteinte au niveau du bras postérieur de la

capsule interne était le meilleur prédicteur associé à un mauvais pronostic moteur et à la sévérité clinique à l'admission ($p<0.001$) (Figure 14). Ces chercheurs n'ont pas trouvé une corrélation significative entre le volume de l'infarctus aigu et la récupération motrice à 90 jours post-AVC ($p=0.176$). Ainsi, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de la lésion au niveau du bras postérieur de la capsule interne, pour la récupération motrice à 90 jours étaient de 73.7%, 100%, 100% et 89.1%, respectivement. Les meilleurs modèles prédictifs obtenus à chaque point de temps, de l'étude de PUIG et al. (2011)⁵⁵ sont dans la Figure 14. La Figure 14 montre que, même si la lésion de la capsule interne (CI) à <12 heures et à 72 heures post-AVC prédit la récupération fonctionnelle à 90 jours post-AVC, les items moteurs de l'échelle NIHSS étaient aussi prédictifs et surtout à 72 heures, étaient plus prédictifs que la lésion de la capsule interne.

Modèles prédictifs de la récupération fonctionnelle			
<i>Prédicteur</i>	<i>Coefficient de régression</i>	<i>t value</i>	<i>R²</i>
Paramètres obtenus à <12 heures ($R^2=75.50$; $F=80.09^{**}$)			
Lésion de la CI	5.36	8.95**	75.50
Constante	0.64		
Paramètres obtenus à 72 heures ($R^2=85.62$; $F=74.39^{**}$)			
m-NIHSS	0.75	5.72**	79.00
Lésion de la CI	2.28	3.39*	6.62
Constante	-1.58		
Paramètres obtenus au jour 30 ($R^2=90.10$; $F=236.72^{**}$)			
m-NIHSS	0.96	15.39**	90.10
Constante	-0.40		

Figure 14 : Modèles prédictifs de la récupération fonctionnelle (items moteurs de l'échelle NIHSS) à 90 jours post-AVC. CI : capsule interne. * $p<0.01$; ** $p<0.001$ (PUIG et al. (2011). Modifié)⁵⁵.

La localisation de la lésion peut aussi être un indicateur de la présentation des déficits. Les données de HATAKENAKA et al. (2007)⁵⁶, montrent que les patients avec une parésie dans la partie distale du bras, avaient des lésions dans le putamen postérieur, le bras postérieur de la capsule interne, et la moitié postérieure de la corona radiata, alors que les patients avec une parésie proximale, avaient des lésions focalisées sur le milieu de la corona radiata, en épargnant généralement la moitié postérieure du bras postérieur

de la capsule interne. La récupération fonctionnelle a été meilleure dans le groupe des patients avec une parésie proximale (Figure 15).

En outre, les données de SHELTON et al. (2001)⁵⁷, montrent que pour les patients avec les membres supérieurs plégiques ou presque plégiques, la récupération motrice était meilleure dans ceux avec une lésion purement corticale (aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex prémoteur (PMC) ou le cortex moteur (M1).

Ils ont constaté que la récupération motrice diminue progressivement selon la localisation de la lésion. De cette façon, pour les patients avec un membre supérieur pratiquement plégique (n=41) à l'admission, la récupération des mouvements isolés à 2 semaines après l'AVC pouvait être prédite sur la base de la localisation des lésions : (a) 75% pour ceux avec des lésions limitées au cortex (SMA, PMC, M1), (b) 38.5% pour ceux avec des lésions corticales et sous-corticales combinées, mais sans toucher la capsule interne, et (c) de 3.6% pour ceux avec une lésion de la capsule interne, plus adjacent à la corona radiata, les ganglions de la base ou le thalamus.

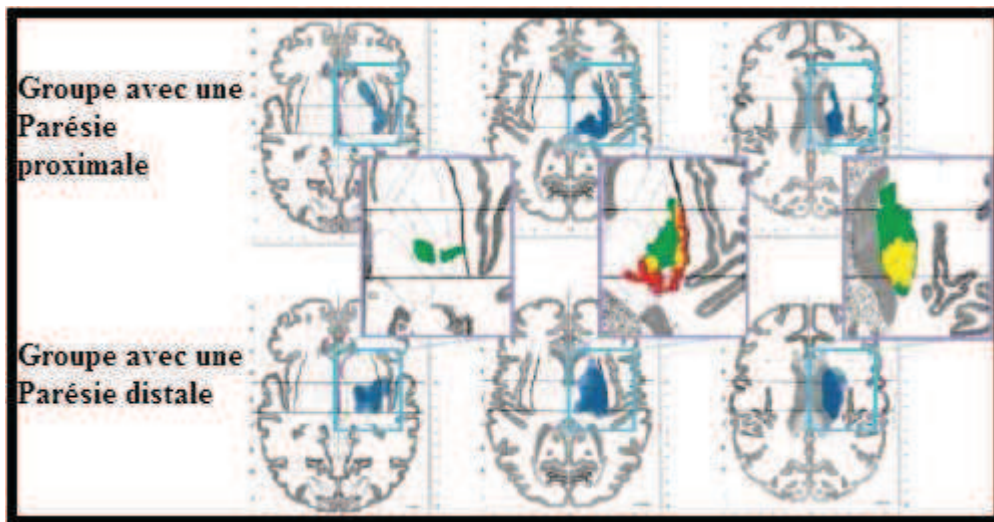


Figure 15 : Overlap des lésions selon la localisation de la parésie du membre supérieur. Dans le groupe des patients avec une parésie proximale (rangée en haut), des lésions sous-corticales incluent uniformément la partie centrale de la corona radiata, en épargnant généralement la moitié postérieure de la branche postérieure de la capsule interne. Le groupe des patients avec une parésie distale (rangée en bas), les lésions ont tendance à inclure le putamen postérieur, le bras postérieur de la capsule interne, et la corona radiata (Rouge : Overlap des lésions du groupe avec une parésie proximale; Vert : Overlap des lésions du groupe avec une parésie distale ; Jaune : Overlap des lésions des deux groupes). (HATAKENAKA et al. (2007). Modifié)⁵⁶.

L'importance des ganglions de la base a été aussi évaluée dans l'étude de MIYAI et al. (1997)⁵⁸. Les patients présentant des lésions du cortex moteur avaient une meilleure récupération à 3 mois post-AVC, par rapport aux patients atteints de lésions limitées à la capsule interne ou aux ganglions de la base ($p < 0.05$). Dans les deux dernières, les patients avaient une hypotonie, une paralysie flasque ou une déficience persistante de l'équilibre et de la marche.

La localisation de la lésion semble donc avoir un rôle critique dans la récupération fonctionnelle, en influant aussi dans la présentation de certains déficits moteurs. Ces données soulignent le pouvoir prédictif des lésions du faisceau corticospinal, surtout à niveau de la capsule interne, là où les fibres convergent.

2.2.4. Réorganisation fonctionnelle

Comme on a vu précédemment, l'atteinte fonctionnelle des patients post-AVC dépend principalement de la localisation de la lésion. Mais, la récupération fonctionnelle suite à l'AVC, dépend aussi des régions épargnées par la lésion, c'est-à-dire des structures et des réseaux disponibles pour la réorganisation cérébrale, ainsi que du succès des mécanismes neuroplastiques de ces régions non lésées.

Après un AVC, dans la phase subaiguë, on trouve une diminution de l'excitabilité du cortex moteur ipsilésionnel et une diminution de la surface de représentation corticale des muscles parétiques⁵⁹. Dans la phase chronique post-AVC, il y a une réorganisation des circuits fonctionnels intacts, qui conduit à l'expansion locale des zones d'activation cérébrale et au recrutement des aires corticales parallèles, dans les hémisphères ipsilésionnel et contralésionnel.

Même si les événements réorganisationnels sont plus prononcés dans la région périlésée, d'autres peuvent être trouvés dans plusieurs régions du cerveau, comme les sites homologues de l'hémisphère contralésionnel, et des régions éloignées qui sont généralement connectés au site de la lésion³⁴.

La meilleure récupération spontanée est associée à la restitution de l'activation normale (c'est-à-dire comparable à celle des témoins), mais les réponses compensatoires du cerveau contribuent également à divers degrés de récupération spontanée. Il s'agit notamment d'une activation augmentée des zones secondaires qui sont normalement reliées aux zones lésées. Plus la lésion est volumineuse et/ou le déficit sévère, plus des mécanismes compensatoires seront utilisés.

Dans le cas d'une atteinte motrice, les changements de réorganisation à long terme résultent des processus d'apprentissage actif, grâce à la stimulation sensorimotrice, et ils sont associés à une récupération neurologique partielle ou complète de la fonction de la marche et de l'utilisation de la main. Toutefois, des déficits subtils peuvent rester, comme une légère altération de la dextérité manuelle et une diminution de la capacité d'effectuer des mouvements séquentiels des doigts, malgré une reprise remarquable de la fonctionnalité générale et d'une bonne force de préhension maximale⁶⁰.

La réorganisation cérébrale après l'AVC semble avoir un pattern de recrutement dynamique, qui, dans un premier temps, implique des régions bilatérales souvent homologues puis ultérieurement sélectionnerait les réseaux les plus efficaces pour exercer le contrôle moteur de la fonction déficitaire.

Les données de l'étude longitudinale de FEYDY et al. (2002)⁶¹, ont décrit des changements dans l'activation corticale en IRMf à 3 points temporels différents (entre 1-2 ; 2-4 ; 4-6 mois après l'AVC). Les patients avaient soit une lésion de l'aire de la main de M1 (lésion superficielle, M1 lésé) ou une lésion épargnant la zone de la main de M1 (accident vasculaire cérébral profond, M1 normal). La réorganisation cérébrale des patients montrait 2 processus principaux :

- Dans un premier temps, il y avait un recrutement des zones non activées normalement avec le mouvement de la main, comme le cortex sensori-moteur contralésionnel, le cortex prémoteur et les aires pariétales supérieures. Ce qui pouvait persister à travers des séances, soit sur plusieurs mois, en particulier chez les patients atteints de lésions de M1. Ce type de pattern a été trouvé dans les cas de bonne, moyenne et mauvaise récupération.
- Postérieurement, le recrutement tendait à diminuer principalement chez les patients présentant des lésions épargnant M1, qui ont montré un recrutement initial, suivie d'une activation de plus en plus ciblée et finalement limitée dans le cortex sensori-moteur ipsilésionnel. Ce type de pattern a été aussi observé dans les cas d'une bonne et une mauvaise récupération (Figure 16).

Les lésions profondes de la substance blanche épargnant M1 affectent principalement l'interaction corticospinale, tandis que des lésions sur la substance grise de M1, altèrent fortement les interactions cortico-corticales. Le recrutement persistant (généralement observé chez les patients avec M1 lésé) peut être dû à une diminution de l'inhibition (désinhibition) provoquée par la lésion de M1 et des connexions corticocorticales

réciroques sous-jacents, qui relient M1 avec des aires motrices secondaires, conduisant à une plus grande activation ipsilatérale et contralatérale.

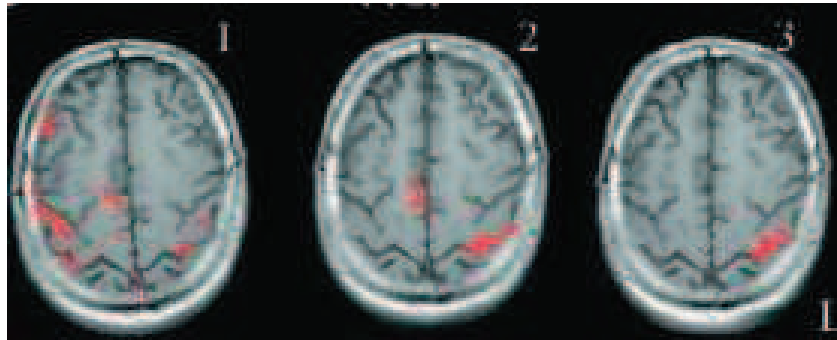


Figure 16 : Pattern d'évolution de l'activation cérébrale d'un patients post-AVC, avec M1 épargné, pendant le mouvement de la main affectée (droite). On peut voir que à (1) 1-2 mois post-AVC il y a une activation bilatérale, qui commence se focaliser (2 : 2-4 mois), jusqu'à se concentrer sur M1 de l'hémisphère affecté (3 : 4-6 mois). Images selon la convention radiologique (FEYDY et al. (2008). Modifiée)⁶¹.

Ainsi, le recrutement de plusieurs régions peut augmenter la population de neurones disponibles pour compenser la perte de contrôle induite par la lésion, pour postérieurement sélectionner les neurones qui peuvent potentiellement améliorer l'efficacité de la commande motrice déficitaire.

Même si les données de FEYDY et al. (2002)⁶¹, montrent que l'on peut trouver une activation bilatérale dans des patients avec différents degrés de récupération, l'étude de WARD et al. (2003)⁶², indique que dans la phase post-aiguë, les patients ayant subi un AVC grave sont les plus susceptibles d'activer plusieurs régions activées du cerveau de façon bilatérale. Les auteurs décrivent aussi le même profil de réorganisation que celui décrit par FEYDY et al. (2002)⁶¹, avec un recrutement de plusieurs aires, bilatérales, dans une première étape, pour postérieurement se focaliser vers un modèle d'activation relativement normale.

FEYDY et al. (2002)⁶¹, suggèrent que le pattern de recrutement semble dépendre principalement de l'intégrité du M1 ipsilésionnel. Ils suggèrent que, après un AVC, le recrutement contralésionnel correspond à un processus compensatoire lié à la lésion de M1, et qu'il persistera si M1 ipsilésionnel ne retrouve pas sa fonction.

Un autre facteur influence le recrutement des aires à distance de l'aire lésée : c'est l'intégrité du faisceau corticospinal. Les données de SCHAECHTER et al. (2008)⁶³,

montrent que les dommages structuraux du faisceau corticospinal ipsilésionnel (mesuré par la tractographie et la morphométrie), étaient en relation linéaire avec l'activation des régions bilatérales de M1/S1 chez les patients hémiparetiques chroniques ($p < 0.05$).

Les données montrent que les lésions sur M1 et / ou sur le faisceau corticospinal sont des facteurs influents sur la réorganisation cérébrale, notamment sur le recrutement des aires à distance de la lésion, en cherchant des neurones qui puissent compenser les déficits. Il faut noter que les neurones qui contribuent aux fonctions complexes, telles que les engrammes moteurs, ne sont pas nécessairement localisés dans une seule région du cerveau. Il y a une connectivité diffuse avec une redondance de circuits de traitement d'information, ce qui pourrait faciliter la récupération. Ces réseaux peuvent inclure des régions du cerveau dans l'hémisphère contralésionnel⁶⁴. Après le recrutement de plusieurs régions, le système gardera juste celles qui sont plus efficaces pour le contrôle moteur.

2.2.4.1. Connectivité fonctionnelle

Un cerveau « optimal » nécessite un équilibre entre la spécialisation locale et l'intégration globale de l'activité fonctionnelle du cerveau⁶⁵.

Comme, en général, les différentes aires motrices fonctionnent de façon plutôt parallèle que hiérarchique, il faut considérer que les lésions unilatérales peuvent provoquer une altération de la fonction de plusieurs structures ipsilésionnelles et même contralésionnelles, à raison des effets sur la connectivité. En effet, le contrôle moteur a besoin de la participation de différentes régions cérébrales, qui, à partir des inputs facilitateurs et inhibiteurs, coordonnent leur activité afin de produire l'action motrice. Après une lésion cérébrale, ce mécanisme est endommagé et se produit un déséquilibre dans le réseau moteur.

Les représentations sensorielles et motrices corticales de la main exercent normalement des influences inhibitrices sur la représentation homologue dans l'hémisphère controlatéral, ce phénomène contribuerait à l'habileté de la performance motrice. Après un AVC, lors d'un mouvement volontaire de la main parétique des patients, le cortex moteur intact exerce une inhibition inter-hémisphérique anormalement élevée du cortex moteur de l'hémisphère lésé. Cette anomalie pourrait influencer négativement la récupération motrice⁶⁶.

En effet, les résultats de GREFKES et al. (2008)⁶⁷, montrent que lorsque les patients (à 10 jours post-AVC) bougeaient leur main parétique, leur cortex moteur (M1) contralésionnel exerçait une influence négative supplémentaire sur l'activité neuronale du de M1 ipsilésionnelle, qui n'était pas présent chez les sujets sains. Les paramètres de couplage de cette augmentation de l'inhibition étaient significativement corrélés avec la performance motrice de la main parétique au niveau individuel des patients ($p < 0.01$) (Figure 17). A noter que ces patients avaient des lésions purement sous-corticales.

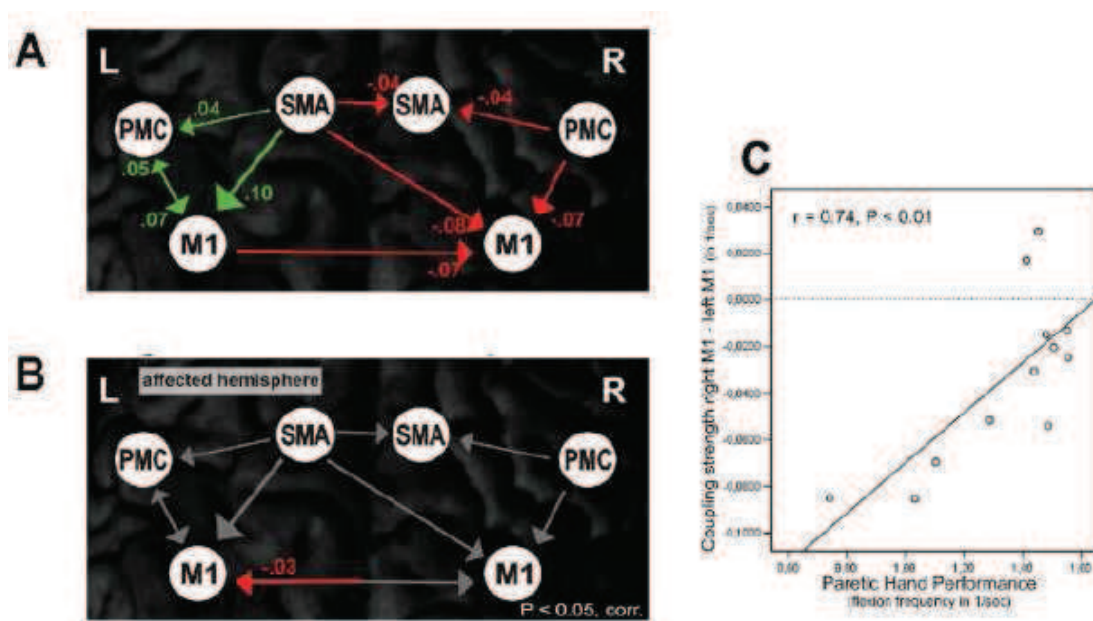


Figure 17 : Connectivité des aires participant dans le mouvement de la main droite des (A) sujets sains et (B) différence entre les patient parétiques et les sujets sains ($p < 0.05$). Vert : couplage positif ; Rouge : Couplage négatif ; Grise : Couplage sans différences significatives entre les sujets sains et les patients. (C) Corrélation entre les paramètres de couplage entre M1 ipsilésionnel - M1 contralésionnel et la performance motrice de la main parétique ($p < 0.01$) (ouverture-fermeture de la main à une fréquence imposée). (GREFKES et al. (2008). Modifié)⁶⁷.

En plus, les données de REHME et al. (2011)⁶⁸, montrent que les patients présentant une déficience motrice importante à 3-6 mois post-AVC, avaient encore un couplage inhibiteur anormal entre M1 contralésionnel - ipsilésionnel.

Pendant la récupération, il y a des résultats divergents en termes de la participation relative des structures corticales de l'hémisphère affecté, par rapport à l'hémisphère « sain ». Dans certains cas, les patients victimes d'AVC activent les mêmes régions

motrices ipsilésionnelles ou bilatérales que les sujets sains, mais sur une plus large étendue, tandis que d'autres patients avaient des activations principalement dans des aires primaires et secondaires du cortex moteur contralésionnel.

Les données montrent que malgré que M1 contralésionnel peut contribuer à la récupération via ses connexions inter-hémisphériques ou corticoreticulaires, cette contribution n'est pas suffisante pour la reprise des fonctions normales de la main⁶¹.

Les résultats de GREFKES et al. (2008)⁶⁷, indiquent que, après un AVC, il y a une interaction pathologique intra et inter-hémisphérique des régions motrices clés, ce qui constitue un aspect important de la physiopathologie du handicap moteur (Figure 18). Chez les sujets sains, la connectivité intrinsèque du réseau moteur est organisée de façon symétrique. Les paramètres de couplage montrent que l'activité neuronale intra-hémisphérique est positive, alors que le couplage inter-hémisphérique entre M1 et la SMA montre une influence prédominante inhibitrice dans les deux sens (Figure 18 A).

Les patients victimes d'AVC montrent une différence significative dans le couplage des structures corticales motrices, par rapport aux témoins sains ($p < 0.0005$, corrigé par Bonferroni). Les données ont démontré une réduction significative du couplage neural entre SMA et M1 dans l'hémisphère lésé (même s'il reste positif). En outre, l'inhibition normale entre SMA contralésionnelle et M1 ipsilésionnel était supprimée chez les patients (Figure 18 B). De même, l'interaction négative inter-hémisphérique entre les deux SMA observées chez les sujets sains a été significativement réduite chez les patients victimes d'AVC. Les autres paramètres de couplage n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (Figure 18 B, flèches grises).

Le seul paramètre de couplage corrélé significativement avec la fréquence de mouvement de la main (tapotement des doigts), était celui entre la SMA et M1 ipsilésionnels ($p < 0.01$). Plus fort était le couplage intrinsèque entre la SMA et M1 ipsilésionnels, meilleure était la performance de la main touchée.

Les résultats de REHME et al. (2011)⁶⁸, ont montré un couplage réduit de la SMA et du cortex prémoteur avec M1 ipsilésionnel au stade aigu. Un couplage augmenté entre ces zones prédit une meilleure récupération post-AVC.

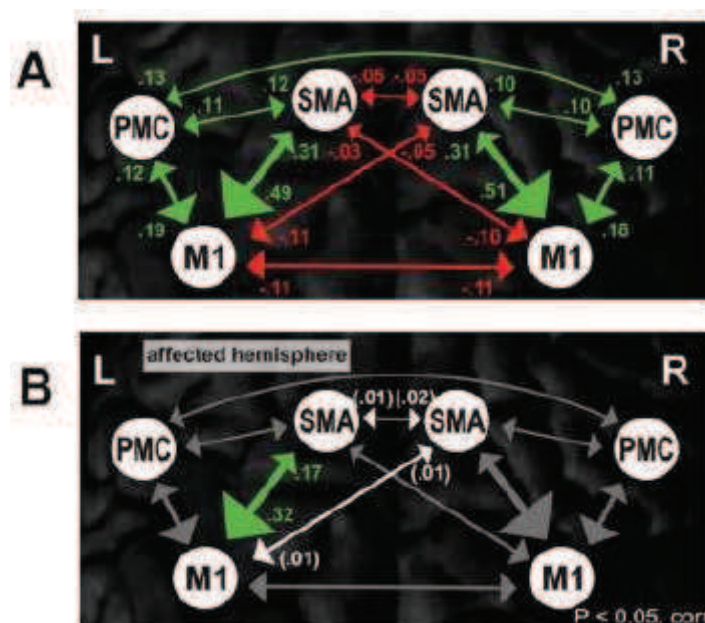


Figure 18 : Connectivité intrinsèque du réseau moteur dans (A) sujets sains et (B) différences chez les patients victimes d'AVC (par rapport aux sujets sains. $p < 0.05$). Vert : couplage positif ; Rouge : Couplage négatif ; Grise : Couplage sans différences significatives entre les sujets sains et les patients ; Blanc : Couplage pas significatif. (GREFKES et al. (2008). Modifié)⁶⁷.

GREFKES et al. (2011)⁶⁹, offrent une synthèse de quelques études sur l'IRM fonctionnelle, qui montrent les changements de connectivité motrice corticale liés à l'AVC. Les différentes études considérées varient en tâches, en régions d'intérêt et en modèles de connectivité, néanmoins, cette synthèse suggère qu'un nombre relativement important d'interactions ipsilésionnelles et contralésionnelles sont altérées chez les patients victimes d'AVC avec des déficits moteurs (Voir la Figure 19).

En résumé, dans l'hémisphère lésé, pratiquement tout le réseau moteur montre des changements dans la connectivité effective après un AVC. En plus, les interactions inter-hémisphériques semblent être modifiées aussi, en particulier celles concernant M1 ipsilésionnel. La plus grande controverse des résultats entre les études réside dans les interactions homotypiques M1-M1 et le rôle de M1 contralésionnel. Alors que les analyses de connectivité fonctionnelle au repos suggèrent un haut couplage positif inter-hémisphérique entre ces deux régions (CARTER et al. (2010)⁷⁰; WANG et al. (2010)⁶⁵), les études portant sur la connectivité effective ne signalent pas de changement dans le couplage M1-M1 (SHARMA et al. (2009)⁷¹), ou même un couplage négatif, en suggérant des influences inhibitrices (GREFKES et al. (2008)⁶⁷).

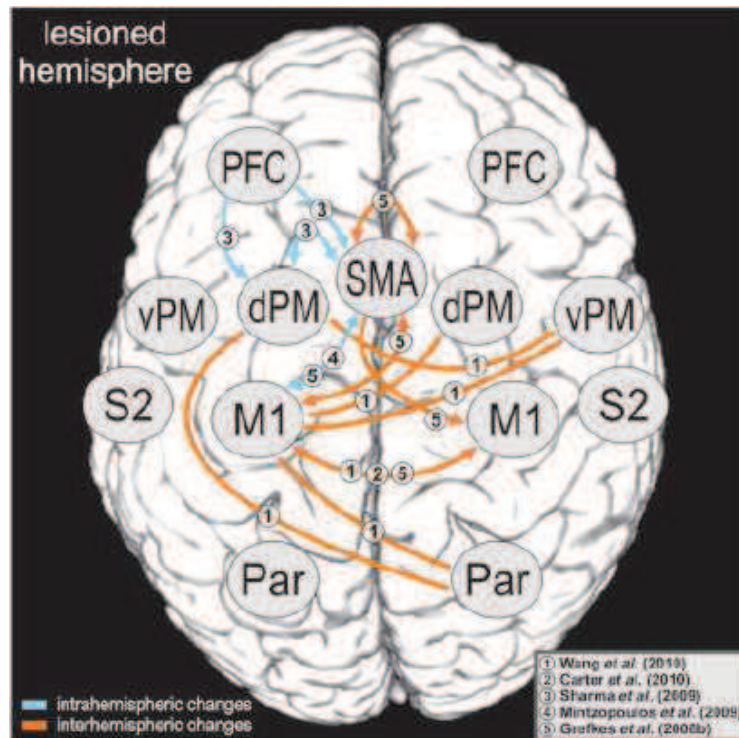


Figure 19 : Synopsis de la connectivité entre aires corticales altérées après un AVC. Le chiffre montre les régions qui ont été incluses dans les modèles de connectivité respectifs, selon chaque auteur (cadre en bas à droit). Cortex moteur primaire (M1), cortex prémoteur dorsal et ventral (DPM, VPM), aire motrice supplémentaire (SMA), cortex pariétal (PAR, y compris le gyrus postcentral), cortex somatosensoriel secondaire (S2) et cortex préfrontal (PFC). Parmi ces régions d'intérêt, un certain nombre de connexions intra-hémisphériques (flèches bleues) et inter-hémisphériques (flèches oranges) ont été altérées chez les patients victimes d'AVC et / ou mises en corrélation avec les symptômes moteurs. (GREFKES et al. (2011))⁶⁹.

GREFKES et al. (2011)⁶⁹, suggèrent que les différences entre les résultats de ces études peuvent s'expliquer par :

- Les différences fondamentales dans la dynamique du réseau pendant le repos et l'activité, car le couplage fonctionnel entre les populations neuronales change en fonction des demandes de traitement, ce qui implique que la connectivité est dépendante du contexte.
- Les différences dans les caractéristiques des patients, tels que la gravité des déficits résiduels ou les délais post-AVC.
- La localisation des lésions (sous corticales vs. corticales).

La connectivité neurale repose sur l'intégrité des faisceaux de substance blanche qui relient les différentes aires corticales et les structures sous-corticales. Un des faisceaux les plus importants pour la performance motrice est le faisceau corticospinal. En effet, sur une de nos études (ROSSO et al. (2013)⁷². Annexe 4.4), la fonction du membre supérieur était fortement corrélée avec l'intégrité du FCS et avec la connectivité fonctionnelle du cortex moteur endommagé. Nous avons trouvé que le principal facteur déterminant de la fonction motrice du membre supérieur était le degré d'atteinte du FCS, suivie par la connectivité fonctionnelle du M1 ipsilésionnel avec le cervelet contralésionnel. La connectivité fonctionnelle M1-Cervelet a été impliquée dans le handicap moteur de la main des patients, indépendamment du degré d'atteinte du FCS.

La connectivité neurale permet l'interaction de différentes régions cérébrales, afin de contribuer au contrôle de la fonction. Les études consultées sur la connectivité des patients post-AVC montrent que les couplages plus affectés sont ceux entre M1 ipsi et contralésionnels, entre M1 et SMA ipsilésionnels, entre M1 ipsilésionnel et SMA contralésionnelle et entre M1 ipsilésionnel et le cervelet contralésionnel. La connectivité peut s'affecter par les dommages sur les aires de substance grise ou sur les faisceaux de substance blanche, qui mènent l'information entre ces aires.

2.2.5. Atteinte du faisceau corticospinal

2.2.5.1 Rappel anatomique : le faisceau corticospinal

Dans le cerveau humain, le faisceau corticospinal (FCS) est le faisceau neural le plus important pour la fonction motrice, par conséquent la préservation ou le rétablissement du FCS est obligatoire pour une bonne récupération chez les patients atteints d'un AVC, spécialement pour la fonctionnalité de la main et le mouvement des doigts avec un contrôle moteur fin²⁹.

Quand l'AVC a affecté le système Pyramidal, les patients habituellement manifestent une hémiparésie controlatérale⁷³. Les composants qui peuvent produire une déficience motrice comprennent entre autres au niveau cortical : le cortex moteur primaire (M1), le lobe pariétal, le cortex pré-moteur, et l'aire motrice supplémentaire (SMA).

Le système Pyramidal, appelé ainsi parce que ses axones atteignent les pyramides bulbaires, est formé par les voies Corticobulbaire et Corticospinale, dont les origines se situent dans le cortex cérébral ou néocortex⁷³. Le FCS provient d'un vaste territoire

cortical y compris le cortex somatosensoriel et pariétal, mais la plupart des fibres dérivent des aires motrices primaires et pré-motrices⁷⁴.

Le FCS est la plus grande connexion entre le cortex moteur et la moelle épinière, et conduit des informations entre les structures corticales supérieures et les motoneurones commandant la motricité volontaire des bras, des jambes et du torse (Voir la Figure 20).

Les fibres qui proviennent de M1, situé dans le gyrus precentral, représentent seulement entre 30 et 60% de toutes les fibres corticospinales. 30% des fibres proviennent du PMC, et de la SMA. Toutes ces fibres sont impliquées dans la régulation de l'activité musculaire. Mais il y a des fibres qui proviennent d'autres zones du cerveau, comme le cortex sensoriel primaire et secondaire (aire associative), qui ne commandent pas la fonction motrice, mais qui régulent la transmission des stimuli sensoriels⁷⁵.

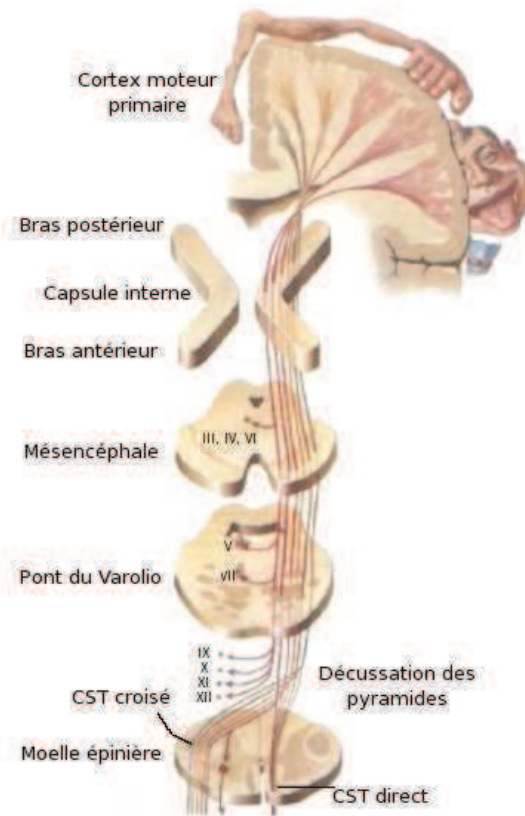


Figure 20 : Faisceau Corticospinal dès le cortex à la moelle épinière (NETTER (2002). Modifié)⁷⁷.

La composante precentrale du FCS naît dans le gyrus precentral dans l'aire de Brodmann 4 (BA 4). Dans la pratique clinique, le cortex moteur primaire a été traditionnellement considéré comme une aire exécutive des mouvements volontaires

simples, envoyés via le FCS aux muscles individuels. Cependant, les études de cartographie du cerveau humain, suggèrent que BA 4 participe à des processus de plus grande complexité, telles que les séquences complexes de mouvement des doigts, la structuration spatio-temporelle de l'activité musculaire, la planification des mouvement, l'apprentissage de la dextérité manuelle et la rotation mentale d'objets⁷⁶.

Après la naissance corticale depuis de chacun des hémisphères, les fibres qui forment le FCS convergent dans la Corona Radiata et descendent pour le bras postérieur de la capsule interne (PLIC) et le pédoncule cérébral, puis croisent au niveau des pyramides bulbaires, et forment des contacts monosynaptiques avec les motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière⁷⁴.

Dans la moelle épinière 70-90% des axones croisent d'un côté à l'autre (« décussation des pyramides »), pour descendre par le cordon latéral, le reste continue au long de la moelle épinière comme le FCS direct (cordon ventral). Le FCS direct mène l'information des représentations corticales du cou, des épaules et du tronc, en innervant des muscles posturaux, pour l'ajustement bilatéral nécessaire lors du déplacement des segments du corps. Le FCS croisé mène l'information des membres⁷⁵.

Approximativement, la moitié des axones qui décussent constituent le FCS croisé. L'autre moitié est distribuée par la formation réticulaire du bulbe rachidien, en formant la composante corticobulbaire du système pyramidal⁷³.

2.2.5.2 Atteinte du faisceau corticospinal dans l'AVC et corrélats anatomiques

Après l'avènement des méthodes de DTI, il est possible d'étudier l'intégrité des faisceaux de substance blanche, en utilisant des paramètres comme la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD). Ces paramètres peuvent être corrélés à d'autres mesures cliniques ou d'imagerie, afin de mesurer leur impact sur le déficit et la récupération ultérieure.

Les études montrent que, après un AVC, la diminution de la FA du FCS ipsilésionnel est due probablement à la fois :

- à une dégénérescence axonale et à une gliose primaire (dans la zone de lésion) ; et
- à une dégénérescence secondaire (à distance de la lésion, la dégénérescence Wallérienne).

La FA réduite du FCS ipsilésionnel est associée à une diffusivité radiale élevée, ce qui suggère que la perte d'intégrité de l'axolemme et/ou de la gaine de myéline contribuent à la réduction de l'anisotropie²⁹.

Les études cliniques avec l'IRM ont rapporté une relation directe entre le degré d'atteinte du FCS et la déficience du membre supérieur controlatéral post-AVC⁷⁴.

Après l'AVC, l'intégrité des voies de substance blanche peuvent être affectées localement et à distance de la lésion primaire. Il a été montré que la perturbation des voies est associée avec le degré de déficience fonctionnelle des patients et la réponse à la thérapie de rééducation.

- **Dommages directement dus à la lésion**

Il est difficile de séparer les dommages directement dus à la lésion primaire de ceux dérivés de la dégénérescence Wallérienne, car cette dernière commence peu de temps après l'AVC, et la plupart des études sont réalisées après ce délai. En effet, les données de COLEMAN et al. (1998)²⁰, montrent que les événements précoces de la dégénérescence Wallérienne pourraient débiter moins de 24 heures après l'AVC. Néanmoins, le degré de l'atteinte directe, ischémique du faisceau corticospinal joue un rôle dans le potentiel de récupération. Ainsi dans l'étude de ROSSO et al. (2010)⁷⁸, la baisse de l'ADC (témoin quantitatif de la sévérité de l'ischémie 24 heures après l'AVC) du faisceau corticospinal était le meilleur prédicteur d'imagerie du devenir fonctionnel des patients à 3 mois post l'AVC ($p=0.001$).

Dans une autre étude réalisée à la phase subaiguë (dans les 3 premiers jours post l'AVC), le degré d'intégrité du faisceau corticospinal était associé à la récupération des patients. NELLES et al. (2008)⁷⁹, ont trouvé que l'interruption des fibres du faisceau, évaluée par la tractographie, était négativement corrélée avec le score moteur à 3 mois post-AVC ($p=0.01$, Kendall τ), alors que la taille de l'infarctus n'était pas corrélée.

Ces deux études montrent que dès la constitution de l'infarctus le degré d'atteinte du faisceau est corrélée à la récupération à long terme des sujets.

- **Dommages liés à la dégénérescence Wallérienne**

La dégénérescence Wallérienne est une dégénérescence neuronale progressive secondaire à une lésion qui provoque l'interruption entre l'axone et le corps cellulaire du neurone. Elle se produit dans le système nerveux périphérique et

central, habituellement dans un délai de 24 heures après la lésion, et comprends la désintégration du cytosquelette axonal, la rupture de la membrane axonale, ainsi que la décomposition de la gaine de myéline²⁰.

La FA et les valeurs de diffusion (ADC, MD, λ_1 , λ_2 et λ_3) sont influencées par plusieurs facteurs, y compris la myélinisation, le diamètre, la densité et la cohérence d'orientation des axones. Après un AVC, on peut trouver une diminution progressive de la FA au long du FCS au-dessous de la lésion primaire, ce qui refléterait la perte de l'intégrité axonale due à la dégénérescence Wallérienne²⁹. Comme les axones dégènèrent, les structures environnantes et les gaines de myéline sont également perdues, ce qui théoriquement produit une plus grande diminution du volume globale de la substance blanche, par rapport à la substance grise⁸⁰.

La physiopathologie de la dégénérescence Wallérienne montre que, pendant les premiers jours post-AVC, la perte des structures axonales peut entraîner une diffusion moins restreinte dans l'orientation perpendiculaire à la direction principale des fibres et, par conséquent, une augmentation des valeurs de diffusivité radiale, λ_2 et λ_3 , et une diminution de la valeur de diffusion axiale, λ_1 . La désintégration des structures axonales augmenterait la diffusivité perpendiculaire à la direction de la fibre (λ_2 et λ_3), alors que la désintégration de la membrane myélinique et les débris cellulaires créeraient des nouvelles barrières de diffusion, conduisant à une diminution de la diffusivité parallèle à la direction de la fibre principale et un λ_1 réduit⁸¹.

D'un point de vue clinique, le degré de dégénérescence Wallérienne est inversement proportionnel au degré de récupération des patients victimes d'AVC⁶¹. Les résultats de l'étude de LIANG et al. (2007)⁸², montrent que, au cours de la récupération neurologique, la dégénérescence secondaire dans le faisceau de fibres au-dessus et au-dessous de la lésion primaire persiste et s'aggrave. La dégénérescence secondaire (diminution des valeurs de FA) est associée avec le pourcentage de variation des scores NIHSS (au-dessus (-0.47 ; $p=0.04$) et au-dessous (-0.51 ; $p=0.03$) de la capsule interne) et du Fugl-Meyer (au-dessus (-0.56 ; $p=0.02$) et au-dessous (-0.68 ; $p=0.01$) de la capsule interne). Ce phénomène peut être vu même au-delà de 12 semaines après le début de l'AVC. Dans l'étude de THOMALLA et al. (2004)⁸¹, ont été détectés des changements de diffusion liés au commencement d'une dégénérescence Wallérienne du FCS dans les 2 premières semaines post-AVC. Les mesures de fraction d'anisotropie, de diffusivité axiale ou

radiale étaient corrélées avec les performances motrices, mesurées par l'échelle NIHSS, au moment de l'examen (-0.748 ; $p=0.020$) et à 3 mois post-AVC ($-0,692$; $p=0.039$). Par contre, la corrélation entre les paramètres de la DTI (ratio FA= FCS lésé/FCS sain) et le score du Motricity Index qui était significative au moment de l'examen (0.740 ; $p=0.023$), ne l'était plus avec le score réalisé 3 mois plus tard. Cette différence est peut être liée au fait que le Motricity Index contient des items plus complexes sur le membre supérieur (flexion-extension de coude et préhension manuelle) que celles de l'échelle NIHSS (tenir la position de l'épaule à 90° pour quelques secondes). Il n'en reste pas moins que, même si la dégénérescence Wallérienne est un phénomène « secondaire », elle pourrait affecter les possibilités de récupération des patients.

2.2.6. Récupération, Pronostic moteur post-AVC : synthèse

Au total, la récupération motrice post-AVC dépend de plusieurs facteurs, notamment de la localisation et du volume de la lésion, car celles-ci vont déterminer le degré d'atteinte des aires corticales motrices et du FCS et, par conséquent, de la connectivité neurale qui commande la performance motrice. La réorganisation cérébrale implique des structures ipsilésionnelles et contralésionnelles.

Toutes les données suggèrent que la récupération post-AVC est un processus complexe de réorganisation et remodelage des aires lésés et saines, qui peuvent participer au rétablissement de la fonction perdue.

2.3. Revue des études sur l'atteinte du FCS dans l'AVC.

2.3.1. Etudes sur les particularités de la substance blanche cérébrale chez les sujets sains

Le niveau d'anisotropie vue sur les images de diffusion est influencé par des facteurs propres aux sujets, et qui introduisent une plus grande difficulté dans l'analyse. Parmi ces facteurs on peut nommer quatre principaux: l'âge, les asymétries droite / gauche, la latéralité manuelle et le sexe des sujets.

Dans le Tableau 2, quatre études sur les particularités de la substance blanche cérébrale dues au sexe et aux asymétries inter-hémisphériques des sujets sont présentées.

Les études montrent des résultats controversés surtout en relation aux différences liées aux asymétries hémisphériques droite / gauche et à celles dérivées de la latéralité manuelle.

En résumé, les effets plus importants sont :

2.3.1.1. L'âge

L'âge est un facteur qui influence les caractéristiques structurelles du cerveau, donc les particularités liées à la maturation ou au vieillissement du système nerveux seront reflétés sur les paramètres de diffusion, tels que la FA et la MD.

Les données post-mortem ont rapporté un déclin progressif du poids du cerveau après l'âge de 60 ans, due principalement à la perte du volume de la substance blanche⁸³. Un certain nombre d'études d'IRM conventionnelle ont décrit une augmentation non linéaire du volume de la substance blanche depuis la jeunesse jusqu'à la fin de la cinquième décennie, avant montrer un déclin progressif avec l'âge. Cependant, les études de diffusion ont montré que, malgré la diminution des valeurs de FA, le volume global de la substance blanche des sujets reste relativement stable. La diminution de la FA dans le vieillissement est progressive, même chez les personnes saines et sans atrophie corticale marquée ou sans un grand nombre de lésions de la substance blanche⁸⁰.

En outre, KAWAGUCHI et al. (2010)⁸⁴, ont utilisé une ROI dans la capsule interne, qui a été ultérieurement divisée en 10 plus petites ROI équidistantes. Ils ont constaté que les changements de diffusion (FA, MD et eigenvalues) liés à l'âge différaient en

fonction de la localisation de ces 10 ROI. Ces données montrent que le vieillissement produit une diminution progressive de la FA dans le cerveau mais il semble que ces changements ne soient pas uniformes dans toute une structure.

2.3.1.2. Le sexe

Les études montrent que le sexe des sujets a des effets sur le degré de FA du faisceau corticospinal.

WESTERHAUSEN et al. (2007)⁷⁴, ont trouvé que, chez les hommes, les valeurs de FA du FCS au niveau de la capsule interne étaient plus hautes que celles des femmes. Ces chercheurs suggèrent que cette différence pourrait indiquer que les hommes ont un plus grand alignement des fibres dans ce faisceau. Cependant, ces différences de FA peuvent aussi indiquer qu'il y a une connexion des fibres corticospinales plus fortes chez les sujets masculins, due à une adaptation nécessaire pour combler la distance plus grande entre le cortex et les motoneurones des hommes en raison de leur taille.

HERVE et al. (2009)⁸⁵, suggèrent que cet effet est compatible avec l'idée que la testostérone influence le calibre axonal plutôt que sur la myélinisation. En plus, ces chercheurs ont trouvé une asymétrie de la substance grise (densité plus élevée dans l'hémisphère gauche), qui était liée anatomiquement au FCS, chez des adolescents masculins.

2.3.1.3. L'effet de la dominance hémisphérique et la latéralité manuelle

Les données suggèrent que la dominance hémisphérique et la latéralité manuelle peuvent avoir une influence sur les particularités structurelles du cerveau, c'est-à-dire, sur la densité de la substance blanche (et grise) de certaines structures. Cependant, les études montrent des résultats controversés et n'arrivent pas à des conclusions définitives.

Par exemple, WERRING et al. (2000)⁸⁶, avec la méthode de ROI, ne trouvent pas des différences significatives entre les valeurs de FA du FCS de l'hémisphère gauche et droit. De même, THIEBAUT DE SCHOTTEN et al. (2010)⁸⁷, avec la tractographie, n'ont pas trouvé une différence significative des valeurs de FA du FCS droit et gauche. Par contre, ils trouvent que le volume du faisceau et le nombre de fibres étaient plus importants dans l'hémisphère gauche ($p < 0.001$). RADEMACHER et al. (2001)⁷⁶, dans une étude histologique, ont trouvé que le FCS était plus volumineux à gauche ($p < 0.01$).

Les données de WESTERHAUSEN et al. (2007)⁷⁴, montrent qu'il n'y avait pas une différence significative dans le degré de FA du FCS au niveau de la capsule interne, mais qu'il y avait des différences significatives dans la taille du faisceau à ce niveau-là ($p=0.02$), celui de l'hémisphère gauche étant plus grand que le droit.

Certains auteurs suggèrent que l'asymétrie du FCS pourrait être due à une plus forte cohérence axonale ou à une densité plus élevée des fibres dans l'hémisphère qui contrôle la main dominante, par contre d'autres chercheurs pensent que ces asymétries structurelles ne semblent pas être associés à la latéralité, et que la dominance peut être plutôt liée au nombre ou à la myélinisation des fibres qui passent vers le côté controlatéral, dans la décussation des pyramides au niveau de la moelle épinière⁷⁴. En outre, d'autres données indiquent que les asymétries structurelles et fonctionnelles liées à la latéralité manuelle se trouvent dans M1 et le cortex prémoteur, et que l'effet de dominance pourrait s'expliquer plutôt par un phénomène cortical⁸⁸.

Dans l'étude de HERVE et al. (2006)⁸⁹, les sujets droitiers ont un sillon precentral qui avait une densité plus élevée de substance grise dans l'hémisphère gauche que dans le droit ($p<0.001$), alors qu'aucune asymétrie n'était présente dans le groupe des gauchers. Ces résultats peuvent indiquer que l'hémisphère dominant pourrait avoir une organisation corticale structurelle ou fonctionnelle plus efficace pour la planification motrice, cependant qu'il n'aurait pas nécessairement une meilleure connectivité corticospinale pour effectuer mieux l'action manuelle⁸⁸.

Il y a des données contradictoires sur les différences associées à la latéralité manuelle. SEIZEUR et al. (2013)²⁴, ont trouvé des différences associées à celle-ci, mais WESTERHAUSEN et al. (2007)⁷⁴, montrent que le volume, la FA et la MD du FCS (ROI au niveau du bras postérieur de la capsule interne) n'avaient pas de corrélation avec la latéralité manuelle. Ces divergences peuvent être dues aux difficultés méthodologiques, car même si l'étude de WESTERHAUSEN et al. (2007)⁷⁴, avait des paramètres techniques moins puissants que ceux de SEIZEUR et al. (2013)²⁴ (1.5 Teslas et 6 directions de diffusion vs. 3 Teslas et 15 directions de diffusion, respectivement), il semble que ce dernier avait des problèmes sur ses méthodologies de tractographie et d'analyse des résultats, car le nombre de fibres reconstruites variait de 0 à 2804. Par exemple, il y avait un sujet avec 1 seule fibre reconstruite dans chaque hémisphère et un autre avec 80 fibres dans l'hémisphère gauche et 0 dans le droit, entre autres. Les valeurs de FA et de MD ont été calculées à partir des fibres reconstruites uniquement.

L'étude des asymétries normales du cerveau est un sujet qu'il faut encore développer afin d'arriver à des conclusions définitives. Des prochaines études pourraient avoir des technologies plus puissantes comme une augmentation du nombre de directions de gradient de diffusion et du nombre des sujets évalués, entre autres aspects.

Tableau 2: Etudes sur les particularités de la substance blanche cérébrale

Asymétries				
Auteur	Sujets	Paramètres techniques	Objectif et méthodologie	Résultats
WERRING et al. (2000) J Neurol Neurosurg Psychiatry ⁸⁶	5 sujets sains	7 directions b value: 700 s/mm2	Evaluer l'asymétrie inter-hémisphérique de différentes ROI du FCS droit et gauche. Localisation des ROI : Capsule interne, Pons et Pédoncules cérébraux.	- Les valeurs de FA moyenne des 3 ROIs ipsilésionnelles des patients étaient : 0.61 ± 0.13 et contralésionnelles : 0.73 ± 0.12. Pour les sujets sains, coté droit : 0.83 ± 0.07 et gauche : 0.82 ± 0.07. - Aucune différence significative n'a été trouvée entre les valeurs de FA ($p=0.51$) ou MD ($p=0.63$) du FCS droit et gauche.
WESTERHAUSEN et al. (2007) Neuroimage ⁷⁴	60 sujets sains. - Droitiers : 15 H et 15 F. - Gauchers : 15 H et 15 F. - Age moyenne: 24 ans	1.5 Teslas 6 directions b value: 600 s/mm2	Evaluer l'asymétrie du FCS (en utilisant une ROI dans la capsule interne) en relation à la latéralité manuelle et en relation au genre des sujets.	- Les valeurs de FA des sujets gauchers étaient : 0.82 pour le FCS gauche et 0.80 pour le droit. Pour les sujets droitiers : 0.81 à gauche et 0.79 à droite. - Les effets principaux pour l'asymétrie droite / gauche étaient : - Taille gauche > droite : $p=0.02$ - FA gauche vs droite : $p=0.07$ - MD gauche vs droite : $p=0.29$ - L'effet principal de la latéralité manuelle était : FA gauchers > droitiers : $p=0.05$ - Il n'y avait pas une interaction significative hémisphère-latéralité manuelle. - FA hommes > femmes : $p=0.05$

Auteur	Sujets	Paramètres techniques	Objectif et méthodologie	Résultats
THIEBAUT DE SCHOTTEN et al. (2010) Neuroimage ⁸⁷	40 sujets sains - Age moyenne: 20 ans	1.5 Teslas 60 directions b value: 1.300 s/mm2	Evaluer l'indice de latéralisation de FA, du volume du tract et du nombre de fibres des faisceaux, à partir des données de tractographie.	- Volume et nombre de fibres du FCS gauche > droite : $p < 0.001$ - Pas de différence significative entre la FA du FCS droit et gauche.
SEIZEUR et al. (2013) Surg Radiol Anat ²⁴	25 sujets sains. - Droitiers : 10 H et 15 F. - Gauchers : 6 H et 4 F. - Age moyenne: 30 ans	3 Teslas 15 direction b value: 800 s/mm2	Evaluer la corrélation entre la latéralité manuelle et l'asymétrie du FCS, à partir des données de tractographie, évalué dans 3 ROI : Corona radiata, capsule interne et mésencéphale.	- Pas de différence significative dans le volume des ROI selon la latéralité manuelle. - Les valeurs de FA étaient plus hautes dans l'hémisphère gauche pour des gauchers ($p < 0.001$) et dans l'hémisphère droit pour les droitiers ($p < 0.001$), à niveau de la capsule interne et du mésencéphale, mais il n'y avait pas de différence au niveau de la corona radiata.

2.3.2. Etudes sur l'intégrité de la substance blanche et sa corrélation avec la fonction motrice post-AVC

Les deux méthodes les plus utilisées pour l'analyse des données sur des cartes de diffusion sont l'analyse par régions d'intérêt (ROI) et la tractographie, mais il y a une autre méthode qui résulte de la combinaison de ces deux : l'utilisation d'un template de faisceau dérivé de la tractographie ou des données histologiques⁹⁰.

L'analyse par ROI est une méthode simple, dans laquelle le chercheur choisit un emplacement stratégique (d'une seule coupe ou en 3D) dans une certaine structure cérébrale pour étudier ses caractéristiques structurelles, en fonction des paramètres de diffusion (FA, MD, etc.) au sein de cette région. Cette région correspond au lieu de passage du faisceau étudié comme par exemple le bras postérieur de la capsule interne pour le faisceau pyramidal. L'étude d'un faisceau entier ou tractographie est une méthode plus complexe, qui consiste en la modélisation d'un faisceau, grâce aux processus mathématiques de suivi des fibres. A la différence d'une ROI, cette méthode permet une vision plus globale, en considérant les effets des sites lésionnels et des effets à distance dans le faisceau étudiée. Cependant, la tractographie individuelle chez des patients victimes d'AVC est souvent difficile en raison de l'interruption de fibres par l'infarctus, ce qui peut produire une modélisation morphologiquement peu fiable.

L'utilisation d'un template permet d'étudier un faisceau entier en 3D, en évitant les problèmes de modélisation dans les sujets lésés et le gros temps de calcul de la tractographie.

D'une façon générale, les études ont cherché :

1. à faire des comparaisons entre les FCS lésés et sains (des mêmes sujets ou des sujets sains),
2. à faire des corrélations entre les valeurs des paramètres de la DTI (FA, MD, etc.) et la taille de la lésion ou le déficit résiduel, et
3. à évaluer le pouvoir prédictif des paramètres de la DTI sur la récupération ultérieure.

Dans ce paragraphe, je vais présenter les études selon la technique d'analyse utilisée :

- Analyse par ROI
- Tractographie spécifique
- Tractographie par l'utilisation d'un faisceau template

Trois études ont utilisé l'analyse par ROI dont 2 sont longitudinales. (Tableau 3. 1^{ère} partie : ROI).

La méthode de ROI a montré sa sensibilité aux changements des paramètres de diffusivité dans l'hémisphère ipsilésionnel, et plusieurs études montrent qu'il y a aussi une bonne corrélation entre les valeurs de FA et la fonction motrice des patients, et permettent également de prédire la récupération ultérieure.

Dans les 3 études, les chercheurs trouvent une différence significative de la FA du FCS lésé, par rapport au sain, mais PUIG et al. (2010)⁹¹, ne trouvent pas cette différence à 3 jours post-AVC. Les deux autres études (WERRING et al. (2000)⁸⁶ et THOMALLA et al. (2004)⁸¹) ont fait l'analyse dans des délais plus tardifs. Il est possible que dans la phase aiguë, la FA ne soit pas une mesure assez sensible pour détecter les changements.

Il a été décrit aussi des corrélations significatives entre les valeurs de FA et les habilités motrices résiduelles à 2 semaines post-AVC, mesurée par l'échelle NIHSS ($r : -0.748 ; p=0.020$) et par le Motricity Index ($r : 0.749 ; p=0.023$)⁸¹. Plus encore, dans l'aspect « corrélation pronostique », il a été montré que les valeurs et ratios de FA (coté lésé/sain) initiaux corrôlaient significativement avec la performance motrice à 3 jours, à 1 mois et à 3 mois post-AVC⁹¹.

En ce qui concerne la qualité de l'utilisation d'un type d'analyse sur une autre, PUIG et al. (2010)⁹¹, montrent que l'utilisation d'un ratio de FA (coté lésé/sain) avait une sensibilité de 95%, une spécificité de 94% et des valeurs prédictives positives de 90% et négatives de 97%, sur la prédiction du déficit moteur, meilleures que ceux de la valeur absolue de FA du FCS lésé. Ceci est vraisemblablement liée aux variations globales interindividuelles de la FA.

En résumé, malgré ses limites, la méthode des ROIs permet de mettre en évidence des corrélations entre la FA du FCS lésé et les performances motrices.

Les valeurs de FA issues des études de tractographie montrent aussi une bonne corrélation avec la fonction motrice.

Elles ont montré que l'atteinte du FCS était plus importante que le volume lésionnel. Nous avons revus 8 études dont 4 étaient longitudinales. Six ont utilisé une méthode dite « déterministe » et 2 une méthode dite « probabiliste ».

La méthode déterministe est capable de détecter la perte d'intégrité des faisceaux lésés, (par rapport aux contralésionnels ou à ceux des sujets sains) et fournit des

paramètres quantitatifs qui peuvent être associés aux déficits moteurs résiduels des patients et à la récupération à long terme, post-AVC.

Les données montrent qu'il est possible de trouver des différences d'intégrité du FCS, pas seulement par rapport aux faisceaux « sains », mais aussi selon le siège de l'infarctus. L'étude de RADLINSKA et al. (2010)⁹², montre que le ratio (lésé/sain) FA et le ratio volume du FCS étaient plus bas chez les patients avec des lésions du FCS, que dans ceux sans lésions du FCS ($p < 0.01$).

La plupart des études trouvent une corrélation significative entre le degré d'atteinte du FCS et les déficits fonctionnels résiduels des patients post-AVC^{79,92-95}.

SONG et al. (2012)⁹⁶, ont trouvé qu'il y avait des différences significatives des valeurs de ratio FA (coté lésé/sain) entre un groupe de patient avec la main complètement paralysée, en comparaison avec un groupe des patients avec une paralysie partielle ($p < 0.001$). Par contre, ils ne trouvent pas de corrélation entre les valeurs de ratio FA et la performance motrice résiduelle.

Le degré d'intégrité des faisceaux semble être un facteur décisif pour les déficits moteurs résiduels de patients. Par contre, le volume de la lésion tout seul, ne semble pas être déterminant. STERR et al. (2010)⁹⁴ et ZHU et al. (2010)⁹⁵, ne trouvent pas une corrélation significative entre le volume de la lésion et la performance motrice résiduelle.

L'analyse de l'intégrité des faisceaux a été utilisée aussi comme un facteur de prédiction de la récupération post-AVC. RADLINSKA et al. (2010)⁹² ont trouvé que les scores fonctionnels à 6 mois post AIC étaient hautement corrélés aux valeurs du ratio FA ($r = 0.768$, $p = 0.009$) et du ratio volume ($r = 0.870$, $p = 0.001$).

KWON et al. (2012)⁹⁷, ont analysé deux groupes des patients, à différents délais post-AVC. Les résultats ont montré que l'intégrité du FCS évaluée à 3-4 semaines post-AVC, était le meilleur prédicteur de la fonctionnalité à 6 mois ($p < 0.05$), que les paramètres obtenues à 1-2 semaines post-AVC.

Certains chercheurs ont utilisé l'analyse de l'intégrité du FCS pour évaluer son pouvoir dans la prédiction des résultats d'une thérapie. Les résultats varient selon le type de thérapie. STERR et al. (2010)⁹⁴ ne trouvent pas de corrélation entre la récupération post thérapie par contrainte induite et le montant d'overlap de la lésion avec le FCS.

Malgré les limites de la méthode déterministe (problèmes de volume partiel et de croisement des fibres), elle est utile pour quantifier l'atteinte du FCS et étudier les liens avec la récupération des patients victimes d'AVC.

Nous avons trouvé 2 articles, du même auteur, utilisant la méthode probabiliste chez des patients victimes d'AVC. Au sujet de la perte d'intégrité des fibres motrices, les résultats de LINDENBERG et al. (2010)⁹⁸, montrent qu'il y avait une diminution significative du nombre de fibres et des valeurs de FA des faisceaux lésés, par rapport à ceux des sujets sains ($p < 0.001$). Ils ont trouvé aussi que l'intégrité du FCS additionnée à l'intégrité d'autre fibres motrices (aFM : fibres cortico-rubrospinales et cortico-réticulospinales) était aussi un facteur important dans la récupération. En effet, les données montraient que les patients avec des fibres traçables du FCS et d'aMF avaient une meilleure performance motrice (selon le Wolf Motor Function Test ($r : 0.71$) et le Fugl-Meyer Assessment ($r : -0.80$) ($p < 0.001$, pour les deux). (Voir la Figure 21).

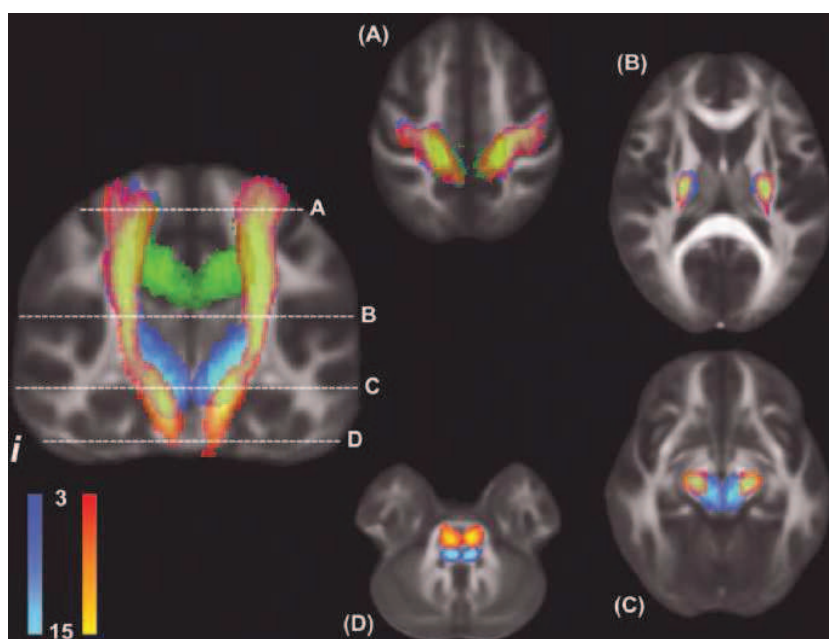


Figure 21 : Faisceau corticospinal et autres fibres motrices dans le cerveau. Rouge-jaune: FCS; Bleu: aMF; Vert: M1-M1. La coupe coronale correspond à $y = -15$ mm dans l'espace MNI. Les coupes axiales correspondent à (A) $z = 55$ mm, (B) $z = 10$ mm; (C) $z = -10$ mm et (D) $z = -25$ mm. Les couleurs indiquent le degré d'overlap des voies individuelles normalisées (LINDENBERG et al. 2012)⁹⁹.

Dans l'étude de LINDENBERG et al. (2012)⁹⁹, les valeurs de FA des FCS additionnées à l'intégrité d'autre fibres motrices (aMF) étaient prédictifs des

changements de la performance motrice post intervention avec la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) plus thérapie physique par 5 jours (partial $r=-0.53$; $p=0.052$).

La méthode de la tractographie, déterministe ou probabiliste, semble être un bon outil pour l'analyse de l'atteinte du FCS et la prédiction de la récupération à long terme. En plus, elle est capable de trouver des corrélations avec la performance motrice, en permettant aussi de différencier des patients avec plus ou moins d'atteinte, comme dans les cas des patients avec une paralysie complète, par rapport à ceux avec une paralysie partielle, ou dans les cas des lésions avec l'implication d'autres fibres motrices, différentes à celles du FCS.

Enfin, 5 études ont utilisé un template pour analyser l'intégrité du FCS.

Aucune n'était longitudinale.

L'utilisation d'un template dérivé de la tractographie (déterministe ou probabiliste) des sujets sains, permet également d'évaluer l'intégrité des faisceaux et sa relation avec le degré d'atteinte motrice des patients. La Figure 22 montre des templates faits avec les méthodes déterministe et probabiliste, sur des cohortes de sujets sains.

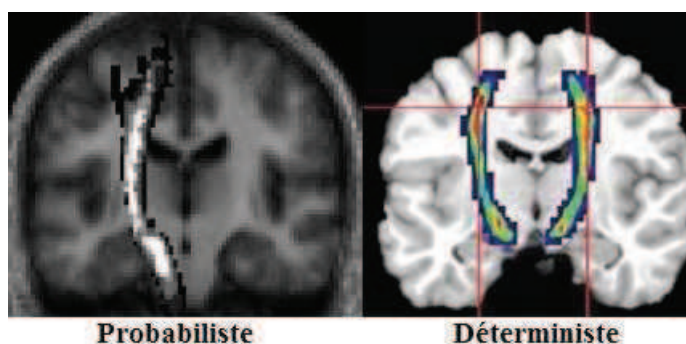


Figure 22. Templates du FCS, faits avec les méthodes probabiliste et déterministe, sur des sujets sains (ZHU et al. (2010)⁹⁵ et STERR et al. (2010)⁹⁴, respectivement. Modifiés).

Les données de SONG et al. (2012)⁹⁶, montrent qu'il y avait des différences significatives entre les valeurs de ratio FA (coté lésé/sain) obtenus par la segmentation du faisceau dans le groupe avec la main complètement paralysée et le groupe avec une paralysie partielle ($t : -5.66$; $p<0.001$). Néanmoins les corrélations avec le NIHSS et le FMA n'étaient pas significatives dans cette étude.

Dans différentes études, l'atteinte du FCS, évalué avec le template, a été corrélée avec la performance motrice des patients. L'étude de PARK et al. (2013)¹⁰⁰, montre que les patients avec une plus grande capacité motrice avaient une meilleure intégrité du FCS ipsilésionnel, évaluée par les valeurs de FA obtenues avec le template ipsilésionnel ($r : 0.48, p=0.0255$), mais aussi avec l'utilisation du ratio FA du FCS ($r : 0.51, p=0.0158$).

Dans les données de STERR et al. (2010)⁹⁴ et de ZHU et al. (2010)⁹⁵, la charge de la lésion dans le FCS était corrélée avec la performance motrice, mesurée par le Wolf Motor Function Test ($r : -0.82 ; p<0.01$) et par le Fugl-Meyer Assessment (R2 partiel=0.524 ; $p<0.001$), respectivement.

Cependant, SCHULZ et al. (2012)¹⁰¹, montrent que la force de préhension des patients avait une corrélation avec le ratio FA (coté lésé/sain) des fibres provenant des cortex moteur ($r : 0.871 ; p<0.004$) et prémoteur dorsal ($r : 0.721 ; p<0.02$). Ainsi, les modèles significativement associés à la sévérité de l'atteinte étaient ceux des fibres de M1 ($F : 34.5 ; p<0.001$) et de M1 et du cortex prémoteur dorsal ($F : 27.9 ; p<0.001$). Les valeurs de FA du cortex prémoteur ventral et de l'aire motrice supplémentaire, n'étaient pas prédictifs de la sévérité du déficit.

L'utilisation d'un template permet également d'évaluer l'atteinte du FCS chez des patients victimes d'AVC.

Conclusion

Dans les aspects pratiques de ces types d'évaluations dans un contexte clinique, on ne peut pas conclure si la meilleure méthode d'évaluation est la ROI, la Tractographie ou l'utilisation d'un template.

Les méthodes par ROI et Tractographie ont démontré une bonne fiabilité intra et inter évaluateurs ($p<0.05$). Les coefficients de variation de la méthode de tractographie spécifique et des ROI, pour les valeurs de FA des patients sains et des patients post-AVC sont présentés dans la Figure 23¹⁰².

Le choix de la méthode doit dépendre des besoins spécifiques selon la nature de la maladie étudiée, des éléments techniques sur lesquels on peut compter et de la méthodologie la plus appropriée pour éliminer autant que possible tous les biais qui peuvent gêner les résultats.

En outre, même si l'asymétrie normale de FA, de nombre de fibres ou de volume du FCS droit et gauche est encore un sujet controversé, on ne trouve pas des études qui la considèrent comme un possible facteur de biais. La plupart des études utilisent un

échantillon en incluant en même temps des patients avec des lésions droites et gauches, et d'autres ne mentionnent pas le côté de la lésion.

Ce problème pourrait être plus notoire dans le cas des comparaisons inter-hémisphériques. Par exemple, NELLES et al. (2008)⁷⁹, ont trouvé dans son étude avec la tractographie que 7 patients post-AVC (un 28% de l'échantillon) avaient plus de fibres reconstruites dans le FCS de l'hémisphère ipsilésionnel, par rapport à celles de l'hémisphère contralésionnel, même dans le groupe des patients avec une pauvre récupération. Bien que ces différences peuvent être dues aux problèmes de reconstruction de fibres, il est possible aussi que ce soit un effet de l'asymétrie normale des faisceaux droit et gauche, qui déterminent le point basal de l'intégrité avant la lésion. Cependant, cet effet ne semble pas influencer la corrélation avec la performance motrice.

Analyse	Structure	CV de la moyenne de FA (rang)
Tractographie		
Patients	FCS total	27.94 (21.34–36.43)
	FCS sain	28.00 (21.34–30.76)
	FCS lésé	28.84 (22.17–36.43)
Sujets sains	FCS total	24.95 (16.34–32.25)
	FCS gauche	25.30 (16.34–29.60)
	FCS droit	24.36 (20.76–32.25)
Analyse de ROI		
Patients	CI total	25.47 (18.83–73.97)
	CI sain	23.63 (18.83–31.67)
	CI lésé	26.71 (19.80–73.97)
Sujets sains	CI total	21.17 (15.87–28.38)
	CI gauche	21.31 (16.87–28.27)
	CI droite	21.17 (15.87–28.38)

Figure 23 : Les coefficients de variation (CV) pour la valeur de FA obtenus avec la tractographie déterministe et la ROI, pour des patients post-AVC et pour des sujets sains. CI : capsule interne (BORICH et al. (2012). Modifié)¹⁰².

Dans le Tableau 3 il y a une revue des articles portant sur l'étude de l'intégrité du FCS post-AVC, avec des différentes méthodes d'analyse.

Tableau 3: Etudes sur l'intégrité du FCS post-AVC

Etudes utilisant des régions d'intérêt (ROI)			
Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
WERRING et al. (2000) J Neurol Neurosurg Psychiatry ⁸⁶	• 5 patients post-AVC ischémique • 1 lésion gauche, 4 droites • Age moyenne: 58 ans • Délai post-AVC: 2-6 mois • 1 séance	Etudier les changements structurels dans le FCS post-AVC. Localisation des ROI : Capsule interne, Pons et Pédoncules cérébraux.	• Les valeurs de FA moyennes des 3 ROIs ipsilésionnelles des patients étaient : 0.61 ± 0.13 et contralésionnelles : 0.73 ± 0.12. Pour les sujets sains, coté droite étaient : 0.83 ± 0.07 et gauche : 0.82 ± 0.07. • Comparaison : Dans le FCS de l'hémisphère lésé il y avait une FA plus basse, par rapport à l'hémisphère sain ($p < 0.001$), mais sans changements significatifs dans les valeurs de MD ($p = 0.88$). Il n'y avait pas une différence significative entre les valeurs de FA droits et gauches des sujets sains.
THOMALLA et al. (2004) Neuroimage ⁸¹	• 9 patients post AIC aigu supratentorial • Age moyenne: 61 ans • Délai post-AVC: 2-16 jours et 90 jours • 2 séances • 6 sujets sains	Etudier les changements structurels dans le FCS post-AVC en relation avec la performance motrice Localisation des ROI : Pédoncules cérébraux.	• Les valeurs de FA du FCS (ROI) des patients étaient : ipsilésionnel: 0.39 ± 0.04, contralésionnel : 0.45 ± 0.04. Pour les sujets sains, les valeurs de FA su FCS gauche étaient : 0.48 ± 0.05. • Comparaison : Dans le FCS de l'hémisphère lésé il y avait une FA plus basse, par rapport au sain ($p = 0.008$) et par rapport au groupe témoin ($p < 0.005$). • Corrélation : Les ratios FA (coté lésé/sain) corrélaient avec la performance motrice dans les 2 semaines post-AVC, mesurée par l'échelle NIHSS ($r : -0.748$; $p = 0.020$) et par le Motricity Index ($r : 0.749$; $p = 0.023$). • Prédiction : Les ratios FA corrélaient avec la performance motrice à 3 mois, mesurée par l'échelle NIHSS ($r : -0.692$; $p = 0.039$), mais pas avec le Motricity Index.

Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
PUIG et al. (2010) AJNR Am J Neuroradiol ⁹¹	• 60 patients chroniques post AIC • 58% lésions gauches • Délai post-AVC: 12 heures; 3 jours, 30 jours • Age moyenne: 68 ans • 2 séances	Évaluer la valeur de FA du FCS en tant que bio-marqueur potentiel du déficit moteur, par rapport aux scores cliniques. Localisation des ROI : Partie antérieure du pons. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur degré d'atteinte du membre supérieur (atteinte sévère (S), moyenne (M) et légère (L)).	• Les valeurs de FA du FCS (ROI) ipsilésionnel des groupes de patients, à 30 jours post-AVC, étaient : 0.606 ± 0.07 (L); 0.632 ± 0.06 (M); 0.421 ± 0.11 (S). Pour le FCS contralésionnel, étaient : 0.600 ± 0.06 (L); 0.648 ± 0.08 (M); 0.600 ± 0.09 (S). • Comparaison : Il y avait une différence significative de la FA du FCS lésé, par rapport au sain ($p < 0.001$), seulement à jour 30 post-AVC. • Corrélation : Les valeurs de FA initiales corrôlaient avec la performance motrice à 3 et à 30 jours post-AVC, mesurée par l'échelle NIHSS ($r : -0.552$; $p < 0.002$ et $r : -0.655$; $p < 0.001$, respectivement), et par le NIHSS moteur (items moteurs du NIHSS) ($r : -0.670$; $p < 0.001$ et $r : -0.685$; $p < 0.001$). Les valeurs de ratio FA initiales corrôlaient aussi avec la performance motrice à 3 et à 30 jours post-AVC, mesurée par l'échelle NIHSS ($r : -0.682$; $p < 0.001$ et $r : -0.752$; $p < 0.001$, respectivement), et par le NIHSS moteur (items moteurs du NIHSS) ($r : -0.761$; $p < 0.001$ et $r : -0.752$; $p < 0.001$). • Prédiction : La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives des déficits moteurs étaient : • FA : 76.2%, 76.9%, 64%, et 85.7%, respectivement. • Ratio FA: 95.2%, 94.9%, 90.9%, et 97.4%, respectivement.

Etudes utilisant la tractographie			
Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
KUNIMATSU et al. (2003) Neuro-radiology ²⁵	8 patients aigües post AIC - Lésions droites et gauches - Age moyenne: 51-75 ans 2 séances	Etudier la relation spatiale entre les infarctus post AIC et le FCS. Tractographie déterministe. (Force-brute).	- Analyse descriptive : 5 patients avec des FCS montraient une bonne récupération le jour de sortie de l'hôpital, mesuré par le Manual Muscle Testing. 3 patients dont leurs FCS passaient par l'infarctus, n'ont pas eu nécessairement une évolution favorable, sauf chez un patient. *pas des données quantitatives.
CHO et al. (2007) Neuroscience Letters ⁹³	55 patients post AIC - Age moyenne: 59 ans - Délai post-AVC: 7-30 jours et à 6 mois 2 séances	Etudier l'intégrité du FCS en relation à la performance motrice Les FCS des patients ont été classés en quatre groupes selon leur degré d'atteinte Tractographie déterministe. (Force-brute).	Corrélation : Il y avait une corrélation significative entre le type de classification selon le degré d'atteinte du FCS et la performance motrice mesurée par le Medical Research Council score (Kruskal-Wallis tes, $p < 0.0001$), le Modified Brunnstrom classification (Kruskal-Wallis tes, $p < 0.0001$) et le Motricity Index (Pearson's chi-square test, $p < 0.0001$).
MOLLER et al. (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry ¹⁰³	5 patients post AIC 2 lésions gauches, 3 droites - Age moyenne: 58 ans - Délai post-AVC: 1-4 : 30 ; 90 jours. 3 séances	Etudier l'intégrité du FCS post-AVC. Tractographie déterministe. (Force-brute).	- Les valeurs de FA moyenne (DS moyenne) du FCS ipsilésionnel des patients, pour chaque séance post-AVC, étaient : 0.40 ± 0.12 (1-4 jours); 0.36 ± 0.10 (30 jours) ; 0.35 ± 0.10 (90 jours). Pour le FCS contralésionnel, étaient : 0.41 ± 0.12 (1-4 jours); 0.40 ± 0.11 (30 jours) ; 0.40 ± 0.11 (90 jours). - Corrélation : Les changements dynamiques de la FA le long du FCS corrôlaient avec la fonction motrice mesurée par le Medical Research Council score (ne précise pas la valeur de p).

Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
NELLES et al. (2008) AJNR ⁷⁹	• 25 patients post AIC • Lésions droites et gauches • Age moyenne: 62 ans • Délai post-AVC: 1 et 30 jours	Evaluer la tractographie comme un possible paramètre quantitatif pour évaluer la récupération motrice post-AVC. Tractographie déterministe.	• Les valeurs de FA du FCS ipsilésionnel du groupe des patients avec une évolution favorable et modérée était : 0.51 ± 0.08, et pour le groupe avec une mauvaise évolution : 0.42 ± 0.08. • Corrélation : L'atteinte du FCS était corrélée avec la performance motrice ($p=0.01$, Kendall τ), mesurée par le Medical Research Council Scale, alors que le volume de l'infarctus n'était pas corrélé.
RADLINSKA et al. (2010) Neurology ⁹²	• 18 patients chroniques post AIC • Délai post-AVC: 3 semaines et 6 mois. • Age moyenne: 73 ans • 2 séances	Déterminer si le volume du FCS et leurs valeurs de FA, reflètent les dommages causés par la lésion, et s'ils corrélaient avec le déficit moteur et la récupération. Tractographie déterministe. (Force-brute).	• Comparaison : Le ratio FA (coté lésé/sain) et le ratio volume du FCS étaient plus basses dans les patients avec lésion du FCS, que dans ceux sans lésion du FCS ($p<0.01$). Le volume du FCS était plus basses au-dessus qu'au-dessous de la lésion ($p<0.01$). • Corrélation et prédiction : Le ratio FA ($r : 0.87$; $p=0.001$) y le ratio volume ($r : 0.72$; $p=0.019$) étaient hautement corrélés aux scores Rivermead Motor Function initiaux et de suivi à 6 mois post AIC ($r : 0.87$; $p=0.001$ et $r : 0.78$; $p=0.009$, respectivement).
KWON et al. (2012) Neuro-radiology ⁹⁷	• 71 patients chroniques post-AVC • 39 lésions gauches, 32 droites • Age moyenne: 56 ans • Délai post-AVC: groupe 1 : 1-2 semaines ; groupe 2 : 3-4 semaines et 6 mois. • 2 séances	Comparer la corrélation des paramètres de DTI du FCS lésé en fonction du temps post-AVC. Tractographie déterministe. (Force-brute).	• Prédiction : Selon l'analyse, l'intégrité du FCS du groupe 2 (Délai 3-4 semaines) était un meilleur prédicteur de la fonctionnalité à 6 mois, mesurée par le Motricity Index ($OR=14.000$, $95\% \text{ CI}=3.194-61.362$; $p<0.05$), pendant que dans le groupe 1 (Délai 1-2 semaines) il n'était pas prédictif.

Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
LINDENBERG et al. (2010) Neurology ⁹⁸	• 35 patients chroniques post AIC • 22 lésions gauches, 13 droites • Age moyenne: 57 ans • Délai post-AVC: 5-170 mois- Moy : 30 mois • Sujets sains : 10	Etudier l'intégrité du FCS et des autres fibres motrices (aFM) en relation à la performance motrice Tractographie probabiliste.	• Comparaison : Le nombre de fibres ipsilésionnelles pour le FCS et les aMF, et les valeurs de FA de la capsule interne étaient plus basses dans le groupe des patients que dans le groupe des témoins ($p < 0.001$). • Corrélation : Les patients avec des fibres traçables du FCS et d'aMF avaient une meilleure performance motrice (selon le Wolf Motor Function Test ($r : 0.71$) et le Fugl-Meyer Assessment ($r : -0.80$) ($p < 0.001$, pour les deux), mais il y avait une corrélation un peu moins puissante entre les scores et les fibres du FCS tout seul (Wolf Motor Function Test ($r : 0.61$) et le Fugl-Meyer Assessment ($r : -0.69$) ($p < 0.001$, pour les deux)
LINDENBERG et al. (2012) Hum Brain Map ⁹⁹	• 15 patients chroniques post AIC • 7 lésions gauches, 8 droites • Age moyenne: 57 ans • Délai post-AVC: Moy : 32 mois • Sujets sains : 10	Identifier un pattern d'altérations de la substance blanche (FCS + aMF) prédictifs du potentiel fonctionnel pour la récupération motrice (tDCS + thérapie physique). *aMF= autres fibres motrices Tractographie probabiliste.	• Valeurs de FA pour les patients : ipsilésionnels : 0.32 ± 0.06 ; contralésionnels : 0.40 ± 0.03. • Valeurs de FA pour les sujets sains : gauches : 0.42 ± 0.03 ; contralésionnels : 0.40 ± 0.04. • Comparaison : Le FCS lésé avait un volume plus bas, par rapport à celui du côté contralésionnel ($p < 0.005$) et ceux des sujets sains ($p = 0.001$). • Prédiction : Les valeurs de FA de FCS+aMF à l'admission étaient prédictifs des changements de la performance motrice post intervention (5 jours de thérapie) (partial $r = -0.53$; $p = 0.052$).

Etudes utilisant un template du FCS			
Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
STERR et al. (2010) Neuro-rehabilitation and Neural Repair ⁹⁴	10 patients chroniques post AIC - Age moyenne: 53 ans - Délai post-AVC: > 12 mois - Sujets sains : 26 - Thérapie : 2 sem.	Evaluer l'overlap de la lésion et le FCS, en relation à la performance motrice et aux résultats de la thérapie par contrainte induite. Template du FCS des sujets sains, fait par la tractographie déterministe. (Binarisé, MNI).	- Corrélation : L'atteinte du FCS (la charge de la lésion) était corrélée avec la performance motrice ($r : -0.82 ; p < 0.01$), mesurée par le Wolf Motor Function Test. - Il n'y avait pas une corrélation entre la récupération post thérapie et l'overlap de la lésion et le FCS, ni entre le volume de la lésion et la performance motrice résiduelle.
ZHU et al. (2010) Stroke ⁹⁵	50 patients chroniques post AIC 29 lésions gauches, 21 droites - Age moyenne: 58 ans - Délai post-AVC: 17 mois.	Evaluer si l'étendue de la lésion le long du FCS était en corrélation avec la motricité Template du FCS des sujets sains, fait par la tractographie probabiliste. (Binarisé, Talairach).	- Corrélation : L'atteinte du FCS (la charge de la lésion) était corrélée avec la performance motrice ($R^2 \text{ partiel} = 0.524 ; p < 0.001$), mesurée par le Fugl-Meyer Assessment. - Il n'y avait pas une corrélation entre le volume de la lésion et la performance motrice résiduelle.

Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
SONG et al. (2012) The Journal of International Medical Research ⁹⁶	• 20 patients chroniques post-AVC • 9 lésions gauches, 11 droites • Délai post-AVC: 3 mois • Age moyenne: 58 ans	Evaluer la valeur prédictive des paramètres de diffusion, sur la fonction de la main chez les patients victimes d'AVC chroniques. Tractographie déterministe (utilisée comme une ROI normalisée : segmentation du tract) et une ROI simple dans les pédoncules cérébraux.	• Comparaison : Il y avait des différences significatives entre les valeurs de ratio FA (coté lésé/sain) obtenus par la segmentation du tract dans le groupe avec la main complètement paralysée (CP) : 0.673 ± 0.088 ; et le groupe avec une paralysie partielle (PP) : 0.895 ± 0.087 (t : -5.66 ; $p < 0.001$), mais pas entre les valeurs de ratio FA obtenues dans la ROI, pour le groupe CP : 0.806 ± 0.130 et le PP : 0.908 ± 0.099. • Corrélation : Avec les valeurs obtenues par la segmentation du tract, il n'y avait pas de corrélation entre les valeurs de ratio FA et les échelles cliniques NIHSS et le Fugl-Meyer Assessment. Par contre, les valeurs de la diffusivité radiale (λ_2 et λ_3) corrélaient avec le score NIHSS (r : -0.48; $p = 0.029$) et le ratio MD avec le Fugl-Meyer Assessment (r : -0.51 ; $p = 0.021$).
SCHULZ et al. (2012) Stroke ¹⁰¹	• 13 patients chroniques post-AVC • Lésions gauches et droites ensemble • Sujets sains : 9	Quantifier l'intégrité des fibres du FCS provenant des cortex moteurs primaire et secondaire et examiner leur association avec la déficience motrice. Template du FCS des sujets sains, fait par la tractographie probabiliste. (Binarisé, MNI).	• Corrélation : La force de préhension avait une corrélation avec l'intégrité (mesurée par les valeurs de ratio FA (coté lésé/sain)) des fibres provenant des cortex moteur (M1 ; r : 0.871 ; $p < 0.004$) et prémoteur dorsal (PMd ; r : 0.721 ; $p < 0.02$). • Les valeurs de ratio FA de M1 et PMd étaient associés de la force de préhension. Pour les fibres de M1 (F : 34.5 ; $p < 0.001$) et de M1 + PMd (F : 27.9 ; $p < 0.001$). Les valeurs de FA du cortex prémoteur ventral et de l'aire motrice supplémentaire, n'étaient pas prédictifs.

Auteur	Sujets	Objectifs et méthodologie	Résultats
PARK et al. (2013) NeuroImage ¹⁰⁰	• 21 patients chroniques post AIC • Age moyenne: 54 ans • Délai post-AVC: 4-165 mois • Lésions gauches et droites ensemble • Sujets sains : 23	Dans l'évaluation de l'intégrité du FCS, l'utilisation d'un template des sujets sains donne de résultats semblables à ceux obtenus avec une tractographie spécifique individuelle Template du FCS des sujets sains, fait par la tractographie probabiliste. Analyse du FCS entier et d'une ROI dans la capsule interne (CI). (MNI).	• Comparaison : Il y avait une différence significative entre les valeurs de FA du FCS des sujets sains (tractographie) et ceux des patient (template et tractographie), pour les valeurs du FCS entier: ipsi (t(42) : 5.73, p=0.0001) et contralésionnels (t(42) : 3.39, p=0.0015), de ratio FA FCS (lésé/sain) (t(42) : 4.20, p=0.0001) et d'asymétrie FCS ((FAcontra - FAipsi) / (+FAcontra FAipsi)). (t(42) : -3.96, p=0.0003) et pour les valeurs dans la CI, a niveau ipsilésionnel (t(42) : 3.31, p=0.0018), de ratio FA CI (t(42) : 2.70, p=0.0099) et d'asymétrie CI (t(42) : -2.79, p=0.0078). Les valeurs de FA mesurés dans la CI contralésionnelle n'étaient pas significatifs. • Corrélation : Une plus grande capacité motrice a été observée dans les patients qui avaient une plus grande intégrité du FCS ipsilésionnel évaluée avec le template dans le faisceau entier, a niveau ipsilésionnel (r : 0.48, p=0.0255), de ratio FA FCS (r : 0.51, p=0.0158) et d'asymétrie FCS (r : -0.51, p=0.0163) et pour les valeurs dans la CI, a niveau ipsilésionnel (r : 0.56, p=0.0074), de ratio FA CI (r : 0.55, p=0.0086) et d'asymétrie CI (r : -0.56, p=0.0071) • De même, lors de l'utilisation de la tractographie individuelle des patients, a niveau du FCS ipsilésionnel (r : 0.53, p=0.0120), de ratio FA FCS (r : 0.60, p=0.0035) et d'asymétrie FCS (r : -0.60, p=0.0036) et pour les valeurs dans la CI, a niveau ipsilésionnel (r : 0.50, p=0.0204), de ratio FA CI (r : 0.43, p=0.0473) et d'asymétrie CI (r : -0.47, p=0.0302).

2.3.3. Comparaison entre différentes méthodes d'analyse de l'intégrité du FCS des patients post-AVC.

Dans le Tableau 4, il y a une revue des articles portant sur des comparaisons entre différentes méthodes d'analyse de l'intégrité du FCS.

En général, les méthodes utilisant une analyse par ROI ou par tractographie ont démontré une bonne fiabilité intra et inter-évaluateurs, mais il n'y a pas une conclusion définitive quant à la meilleure méthode d'analyse (ROI simple ou Tractographie), ni quant à leur corrélation avec la récupération fonctionnelle.

Comme j'ai précisé précédemment, l'utilisation des ROI pourrait être biaisé car le degré d'intégrité n'est pas uniforme tout le long d'une structure, par conséquent on pourrait choisir une région qui ne reflète pas nécessairement la réalité. Par contre, la tractographie pourrait moyenniser cet effet. Cependant, les données de TANG et al. (2010)¹⁰⁴, montrent qu'il y avait une bonne fiabilité des valeurs moyennes de FA intra-évaluateur ($ICC(3,1) > 0.97$) et inter-évaluateur ($ICC(3,1) > 0.85$) pour la méthode de ROI simple et une ROI obtenue à partir de la tractographie déterministe (à niveau de la capsule interne).

La tractographie n'est pas non plus exempte des problèmes, car certains auteurs indiquent que les données montrent que le nombre de fibres reconstruites par la tractographie déterministe ont une haute variabilité inter-séance. Les coefficients de variation montrent que le côté lésé des patients victimes d'AVC (22,4%) sont plus élevés que ceux du côté « sain » (18,0%) et que ceux chez les sujets normaux (14,7%)¹⁰⁵. Par contre, BORICH et al. (2012)¹⁰², ont trouvé que la différence des coefficients de variation des valeurs de FA entre le côté atteint et le sain des patients, et entre les sujets sains et les patients était moins importante (Tableau 3, Tractographie).

En outre, il semble que la correction de mouvement / courants de Foucault influe aussi sur la reproductibilité de la tractographie déterministe, mais uniquement pour le nombre de fibres du faisceau Corticospinal affecté (et pas pour les valeurs d'ADC ou de FA), en réduisant les coefficients de variation (de 22.4% à 14.1%)¹⁰⁵.

L'étude de HEIERVANG et al. (2006)¹⁰⁶, montre que chez les sujets sains (n=8), les valeurs de FA moyennes du FCS, obtenues avec tractographie probabiliste faite par un approche de 2 ROI, avaient des coefficients de variation inter-séance de 1.52% pour les FCS gauche et 1.32% pour le droit ; des coefficients de variation inter-sujet (inter-séance) de 3.20% pour le FCS gauche et 4.55 pour le droit et des coefficients de

variation inter-sujets (intra-séance) de 3.30 pour le FCS gauche et de 4.03 pour le droit. Alors, pour le volume du FCS, les coefficients de variation inter-séance étaient de 8.15% pour les FCS gauche et 7.59% pour le droit ; des coefficients de variation inter-sujet (inter-séance) de 19.06% pour le FCS gauche et 30.42 pour le droit et des coefficients de variation inter-sujets (intra-séance) de 13.82 pour le FCS gauche et de 32.03 pour le droit.

Il semble que pour la tractographie, qu'elle soit déterministe ou probabiliste, les données associées au volume du tract ou au nombre de fibres montrent des coefficients de variation plus importants que celles associés à des valeurs de FA.

Bien que l'utilisation d'un template du FCS (dérivé des sujets sains) et la tractographie soient des méthodes très différentes, les résultats obtenus sont similaires. L'étude de PARK et al. (2013)¹⁰⁰, montre par exemple que chez les patients, il n'y avait pas de différences significatives dans les valeurs de FA obtenues par le template du FCS et ceux de la tractographie des patient, dans l'analyse du faisceau entier ou d'une ROI dans la capsule interne.

L'étude de TENSAOUTI et al. (2011)¹⁰⁷, montre que la reproductibilité était significativement plus faible dans les méthodes déterministes (pourcentage d'accord <60%). Par contre, la méthode probabiliste avait une meilleure reproductibilité (pourcentage d'accord > 70%, $p < 10^{-6}$). Ces chercheurs ont suggéré que le bruit des données affectait plus à la méthode déterministe.

Les divergences des méthodes existantes peuvent induire des résultats un peu différents, ce qui peut fausser les résultats et affecter les corrélations avec les données cliniques.

La manque de corrélation avec la fonction motrice dans certaines études pourrait être due à d'autre facteurs tels que la qualité des données, l'utilisation d'un logiciel ou d'une échelle fonctionnelle déterminée (plus ou moins efficace pour l'analyse), l'inclusion de patients à des délais post-AVC très différents ou la non prise en compte du côté de la lésion.

Tableau 4. Etudes qui font une comparaison entre différentes méthodes d'analyse de l'intégrité du FCS des patients post-AVC.

Auteur	Sujets	Paramètres	Objectif et méthodologie	Résultats
PANNEK et al. (2009) JMRI ¹⁰⁸	• 10 patients aiguës post-AVC ischémique. • Lésions droites et gauches • Age moyenne: 68 ans • Délai post-AVC: 10-28 jours et 45-382 jours. • Sujets sains : 6	4 Teslas 27 directions b value: 1.100 s/mm² Tractographie probabiliste vs ROI.	Evaluer la performance d'une ROI lisse de la surface corticale, d'autres autour de la substance blanche et des ROI simples, en relation avec l'intégrité du FCS et la performance motrice	• Les faisceaux générés en utilisant les ROI de la surface hémisphérique étaient 20% (ROI lisse) et 38% (ROI autour de la substance blanche) plus grands que ceux générés en utilisant les pédoncules cérébraux comme des graines. • Il y avait un chevauchement spatial relatif des faisceaux de 76% (ROI lisse) et de 72% (ROI autour de la substance blanche) en comparaison à ceux générés en utilisant les pédoncules cérébraux comme des graines. Le chevauchement spatial relatif de des faisceaux obtenus par la ROI lisse et la ROI autour de la substance blanche était de 76%. • Il n'y avait pas de corrélation entre la FA des faisceaux générés par la ROI lisse et la performance motrice mesurée par le Barthel Index.

Auteur	Sujets	Paramètres	Objectif et méthodologie	Résultats
TANG et al. (2010) AJNR ¹⁰⁴	7 patients post AIC sous-cortical. 2 lésions gauches, 5 droites - Age moyenne: 59 ans - Délai post-AVC: < 3 jours	3 Teslas 45 directions b value: 6000 s/mm² Analyse de ROI simple vs ROI obtenue par la tractographie déterministe ROI: à niveau de la capsule interne.	Etablir la fiabilité et de la validité de la méthode de tractographie, par rapport à la ROI simple. Tractographie déterministe.	- Il y avait une bonne fiabilité des valeurs moyennes de FA pour les deux méthodes : la ROI simple (intra-évaluateur ICC: 0.83-1.00. $p < 0.05$; inter-évaluateur ICC: 0.85-1.00) et la ROI obtenue à partir de la tractographie (intra-évaluateur ICC: 0.99-1.00. $p < 0.05$; inter-évaluateur ICC: 1.00). - Les valeurs obtenues par les deux techniques corrélaient avec la performance motrice, mesurée par le Fugl-Meyer Assessment, pour le membre inférieur ($p < 0.05$). - Il y avait une corrélation entre les valeurs obtenues par les deux techniques ($p < 0.05$) dans l'hémisphère lésé, mais pas dans le sain. Les valeurs obtenues de la tractographie étaient significativement plus hautes que ceux obtenus par la ROI simple dans le coté sain ($p < 0.04$) et lésé ($p < 0.05$). - Les coefficients de variabilité des valeurs de FA de la tractographie étaient plus basses que ceux de la ROI simple ($p < 0.05$).

Auteur	Sujets	Paramètres	Objectif et méthodologie	Résultats
BORICH et al. (2012) Neuro-image ¹⁰²	10 patients chroniques post AIC sous-cortical. - Age moyenne: 64 ans - Délai post-AVC: 50 mois - Témoins : 10 sujets	3 Teslas 15 directions b value: 1000 s/mm2	Déterminer la fiabilité inter et intra-évaluateur entre deux approches d'analyse de l'intégrité de la substance blanche : ROI et la tractographie. Tractographie déterministe.	- Les deux méthodes d'analyse (ROI et tractographie) ont démontré une bonne fiabilité intra et inter-évaluateurs ($p < 0.05$). - Les patients avaient une basse valeur de FA dans les FCS ipsi et contralésionnels et montraient une plus grande asymétrie inter-hémisphérique que les témoins ($p < 0.05$). - Dans les patients, l'intégrité des FCS n'était pas corrélée entre les deux méthodes. En outre, juste la FA moyenne contralésionnelle obtenue par la ROI était en corrélation avec la déficience motrice du membre supérieur, mesurée par le Fugl-Meyer Assessment ($p = 0.03$). Les valeurs de la tractographie n'étaient pas corrélées.
PARK (2013) Neuro-Image ¹⁰⁰	21 patients chroniques post AIC - Age moyenne: 54 ans - Délai post-AVC: 4-165 mois - Lésions gauches et droites ensemble - Sujets sains : 23	3 Teslas 61 direction b value: 1000 s/mm2	Dans l'évaluation de l'intégrité du FCS, l'utilisation d'un template des sujets sains donne de résultats semblables à ceux obtenus avec une tractographie spécifique individuelle Template du FCS des sujets sains, fait par la tractographie probabiliste. Analyse du FCS entier et d'une ROI dans la capsule interne (CI).	- Pour les patients, il n'y avait pas de différences significatives dans les valeurs de FA obtenues par le template du FCS et ceux de la tractographie des patients, dans l'analyse du faisceau entier ou d'une ROI dans la capsule interne. - Pour les patients, il y avait une corrélation positive entre les valeurs de FA calculées à partir du template du FCS entier, a niveau ipsilésionnel ($r : 0.71$, $p = 0.0003$), contralésionnel ($r : 0.63$, $p = 0.0019$), de ratio FA FCS ($r : 0.59$, $p = 0.0049$) et d'asymétrie FCS ($r : 0.58$, $p = 0.0050$) et pour les valeurs dans la CI, a niveau ipsilésionnel ($r : 0.80$, $p < 0.0001$), contralésionnel ($r : 0.51$, $p = 0.0177$), de ratio FA CI ($r : 0.71$, $p = 0.0002$) et d'asymétrie CI ($r : -0.69$, $p = 0.0005$).

2.4. Etude sur l'évaluation de l'intégrité de la substance blanche du FCS post-AVC

Comme vu précédemment, les valeurs de FA dans le cerveau humain sont influencées par des facteurs individuels (tels que l'âge, le sexe, la latéralité et les caractéristiques structurelles de la zone étudiée), mais aussi par l'existence de lésions cérébrales. De plus, les valeurs de FA vont aussi dépendre de la méthode choisie.

Bien qu'il y ait une grande variété d'approches pour évaluer l'intégrité des faisceaux, l'absence de consensus sur ce qui est le plus approprié est un obstacle pour l'utilisation clinique de cet outil.

Les méthodes de ROI et tractographie ont toutes les deux des avantages et limites, et montrent une fiabilité semblable. L'utilisation d'un template semble être aussi une bonne alternative. Cependant, ce template est généralement dérivé de la tractographie, et est donc sensible aux limites de cette dernière. Ainsi, une technique qui aurait les avantages et éviterait les inconvénients des méthodes de ROI et tractographie individuelle, pourrait apporter un nouvel outil d'analyse.

Nous avons évalué la possibilité d'utiliser un faisceau « template » en 3 dimensions du faisceau corticospinal entier, construit sur la base des données de probabilité obtenues par des moyens histologiques chez des sujets sains⁹⁰.

Cette méthode permet principalement, par rapport à la tractographie « spécifique », d'éviter les biais de l'opérateur pour le placement manuel des ROI et le problème dans le suivi des fibres dans les patients avec des lésions d'AVC, tout en considérant le facteur de probabilité et en conservant la localisation anatomique du faisceau dans le cerveau.

Par cette raison, nous avons décidé de tester quantitativement deux méthodes : la tractographie et la segmentation d'un template de FCS, afin de déterminer si l'analyse des paramètres de la DTI (la FA, le ratio FA, et la MD), aboutirait à des résultats identiques chez des volontaires sains et des patients atteints d'un AVC. Comme détaillés ci-dessous, les deux méthodes sont intéressantes mais le template pourrait être plus sensible pour les corrélations anatomo-fonctionnelles¹⁰⁹.

2.4.1. Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template

Original Research

Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template

Patricia Vargas, MS,^{1–3} Marie Gaudron, MD,^{1–4} Romain Valabrègue, PhD,^{1,2,5}
Eric Bertasi, MS,^{1,2,5} Frédéric Humbert, BS,^{1,2,5} Stéphane Lehericy, MD, PhD,^{1,2,5,6}
Yves Samson, MD,^{1–3,7} and Charlotte Rosso, MD, PhD^{1–3,7*}

Purpose: To compare two techniques to assess corticospinal tract (CST) damage in stroke patients: tract-specific analysis by probabilistic tractography and segmentation using a CST template.

Materials and Methods: We extracted fractional anisotropy (FA) values, the FA ratio, and mean diffusivity (MD) in 18 stroke patients and 21 healthy volunteers matched for age and sex. We compared the two methods in order to determine their ability to detect 1) differences between diffusion tensor imaging (DTI) parameters of healthy volunteers and stroke patients, 2) the correlation between DTI parameters and clinical scores, and 3) the correlation between DTI parameters and blood oxygen level-dependent (BOLD) signals in a fist-closure task.

Results: FA values were higher with the tractography approach than with the segmentation method, but differences between the ipsilesional CST and the homologous region in healthy subjects were detected using both methods. In patients, clinical scores were significantly correlated with FA values and FA ratios with both methods. The BOLD signal was positively correlated with FA values for CST with the segmentation but not with the tractography approach.

Conclusion: CST damage in stroke patients can be assessed by either probabilistic tractography or segmentation of a CST template. Although each method has

advantages and limitations, both are sensitive enough to detect differences among stroke patients and identify specific correlations with clinical scores.

Key Words: stroke; corticospinal tract; DTI; FA; MD
J. Magn. Reson. Imaging 2013;37:836–845.
© 2012 Wiley Periodicals, Inc.

UNDERSTANDING DYNAMIC CHANGES in cerebral organization after stroke is important for poststroke recovery (1,2). Recent studies suggest that white matter integrity is an important determinant, particularly in the corticospinal tract (CST), which transmits information to the spinal cord (3,4).

The CST is fundamental to motor control and has been identified as a major structure influencing motor prognosis (5–8). CST damage, assessed by diffusion tensor imaging (DTI), has been associated with clinical outcome in several studies in subacute (9–11) and chronic stroke patients (4–6). Fractional anisotropy (FA), which is computed by DTI, reflects a combination of properties related to diameter, density, myelination, axonal alignment, and integrity of white matter tracts (4), and, in particular, the directionality of the diffusion process (12). FA is the most widely used index for assessing white matter integrity in stroke patients. Other DTI parameters such as mean diffusivity (MD) and tract volumes have also been evaluated using this application (4,13,14).

Most DTI studies use a region-of-interest (ROI) approach to evaluate CST damage in particular locations such as the corona radiata, the posterior limb of the internal capsule, or the pons (6,13,15). To study the entire CST, the use of CST-specific tractography has several advantages compared to other methods because it gives information about tract volumes, connectivity, and disruption after stroke (5,9,16). However, some tractography algorithms may fail to reconstruct tracts properly due to crossing fibers or the disorganization caused by stroke lesions (15,17). Probabilistic tractography is the most robust method for fiber reconstruction and is a valid technique for

¹UPMC Paris 6, Univ 75006, Paris, France.

²Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, Paris, France.

³COGIMAGE, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, UPMC Paris 6, Inserm, U975, CNRS, UMR 7225, Paris, France.

⁴Service de Neurologie, CHU Tours, 37000, France.

⁵Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR), Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, UPMC Paris 6, Inserm, U975, CNRS, UMR 7225, Paris, France.

⁶APHP, Service de Neuroradiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁷APHP, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

*Address reprint requests to: C.R., APHP Urgences Cérébro-vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E-mail: charlotte.rosso@gmail.com

Received September 6, 2011; Accepted September 7, 2012.

DOI 10.1002/jmri.23870

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

assessing the consequences of stroke. Nevertheless, its proper execution requires a certain level of experience. Probabilistic tractography algorithms reconstruct white matter tracts by using an estimated probability distribution that describes how certain regions are interconnected (16). This method provides a global vision of a pathway, but its success depends on several parameters such as the signal-to-noise ratio, image resolution, the magnitude of the local anisotropy, and fiber trajectory shape (18). A less complicated alternative method by which the entire CST can be evaluated involves the use of a normalized CST template (derived from either histological sections or from DTI data from healthy volunteers) (19,20). This method removes the user bias inherent in manually drawn ROIs, but introduces another problem: the inexact matching of the template to the anatomy of the studied subject.

In this study our aim was to determine whether the analysis of DTI parameters (FA, FA ratio, and MD) using two different techniques (probabilistic tractography and segmentation of a CST template) would lead to identical results in stroke patients and healthy volunteers. To compare these two methods we analyzed the following three endpoints (which have been previously established and are commonly used in the literature): 1) differences between DTI parameters in patients and healthy volunteers, 2) the correlation between DTI parameters and clinical scores in stroke patients, and 3) the correlation between the fMRI BOLD signal during a fist-closure task and DTI parameters in stroke patients.

MATERIALS AND METHODS

In this study we examined 18 patients who were treated at the Stroke Unit and 21 healthy control subjects. Written informed consent was obtained from all subjects or their relatives and the study was approved by the institutional Ethics Committee.

Subjects

We selected patients according to the following criteria: 1) a first-ever ischemic stroke in the carotid territory, 2) an initial MRI with DWI performed within 12 hours of stroke onset, and 3) a neurological deficit score of ≥ 1 on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Patients who met the following criteria were excluded: 1) younger than 18 years old or under the care of a legal guardian, 2) functionally dependent before the stroke (modified Rankin score >2), 3) severe white matter lesions (Fazekas score 3), or 4) addicted to alcohol or drugs or diagnosed with a life-threatening pathology that would potentially limit the 3-month follow-up visit. Patients were allowed intravenous administration with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) within a 5-hour window in accordance with routine clinical procedure at our institution.

Study Design

Each patient was evaluated at two timepoints. The first evaluation was conducted 3 weeks poststroke

and consisted of a clinical assessment and an MRI. The second evaluation was carried out 3 months post-stroke and consisted of a clinical assessment. Healthy subjects were age- and sex-matched to stroke patients and underwent clinical assessment and an MRI at a single timepoint.

Clinical Assessment

The motor capacity of the subjects was evaluated using motor items 5 and 6 only of the NIHSS (mNIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS) at the time of the MRI.

For upper-limb assessment, the maximal grip strength (mGS) in Newtons was measured using a specific device (MIE. Medical Research, <http://www.mie-uk.com>) and performed three times to obtain an average for each hand and for each subject. The mGS ratio was calculated as the mGS of the affected hand divided by the mGS of the unaffected hand. Thus, if the hand was totally impaired the mGS ratio was equal to 0.

The Edinburgh Handedness Inventory (EHI) was performed at the first evaluation to determine handedness.

MRI Data

MRI Acquisition

All images were acquired with a 3T Siemens Trio Magnetic Resonance Scanner (Erlangen, Germany). A conventional 12-channel head matrix coil was used. Subjects lay on an MRI scan table with their arms by their side and head movements were restricted with foam blocks. Subjects received instructions through sound-attenuating headphones, which also served to minimize the perception of scanner noise. Patients were filmed by camera during scanning to monitor mirror movements and to control the task.

The whole MRI protocol included 3D-T1-SPGR (TR = 2.3 sec; TE = 4.18 msec; flip angle = 9° ; TI = 900 msec; matrix = $240 \times 256 \times 176$; voxel size = $1 \times 1 \times 1$ mm; 176 slices) and axial T2 FLAIR (TR = 9.5 sec; TE = 103 msec; flip angle = 120° ; TI = 2.4 sec).

BOLD contrast images were acquired using an EPI pulse sequence (TR = 3 sec, TE = 25 msec, flip angle = 90° , matrix = 100×100 , voxel size = $2 \times 2 \times 2.5$ mm, 53 volumes).

DTI was conducted with an EPI sequence (TR = 10 sec, TE = 87 msec, field of view [FOV] = 256×256 mm, slice thickness = 2 mm, number of acquisitions = 60), with a 35 gradient encoded direction and a b-value = 1000 s/mm^2 .

DTI Processing

In this study we compared two methods for calculating DTI parameters in the CST of subacute stroke patients: the first used probabilistic tractography and the second a segmentation approach (Fig. 1). For both methods image processing was carried out using software tools from the FMRIB Software Library

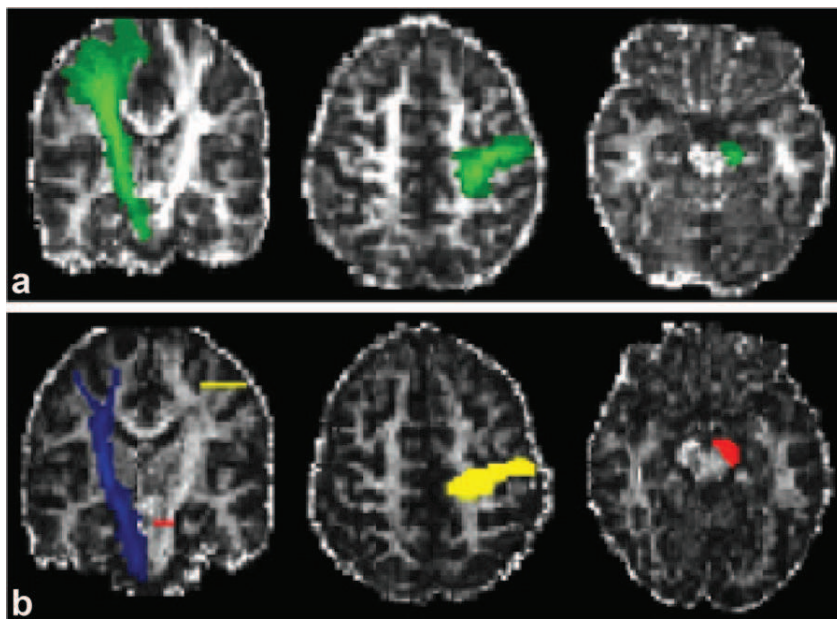


Figure 1. Segmentation of a CST template and probabilistic tractography in a healthy subject. **a:** Segmentation of a CST template (green) on a normalized FA map. **b:** The probabilistic tractography method: examples of regions of interest in the native space (primary motor cortex: yellow; cerebral peduncles: red) and a tract mask (blue). Images are displayed in neurological convention.

(University of Oxford, UK; FSL, v. 3.3. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). The images were corrected for eddy current distortions and diffusivity images (FA and MD) were generated using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) (9).

Tract-Specific Tractography

For the CST, ROIs were drawn manually with MRI-Cron software (<http://www.cabiatl.com/micro/mri-cron>) on the FA map of each subject. All regions were first drawn by one author, and their location verified by a second author. The seed ROI was placed in the primary motor cortex and underlying white matter on the axial slice where the “hand knob” region was best identified (21). Other landmarks in the same slice were used to identify the superior frontal sulcus intersecting the precentral sulcus. A second ROI was drawn in the midbrain, in the cerebral peduncle, as a waypoint mask (21).

The size of the primary motor cortex ROI did not differ between hemispheres either in stroke patients ($P = 0.89$) or in healthy volunteers ($P = 0.51$); similarly, the size of the cerebral peduncle ROI did not differ between right and left sides either in stroke patients ($P = 0.09$) or in healthy volunteers ($P = 0.17$). Furthermore, there was no difference in ROI size between patients and healthy volunteers in either the left ($P = 0.13$) or right ($P = 0.13$) primary motor cortex, or the left ($P = 0.08$) or right ($P = 0.86$) cerebral peduncles.

Probabilistic tractography was performed with FSL using the following default parameters: 5000 samples, a curvature angle of 0.2, and a step length of 0.5 mm (22). Two exclusion masks were added to avoid erratic fibers from the corpus callosum and the cerebellum. The first mask was placed in the midsagittal plane to exclude transcallosal fibers, and the second was placed at the level of the cerebellar peduncles (17,21).

The tract mask from the probabilistic tractography map of each subject was used to compute the average

of FA and MD weighted by track probability (23). Previously, a threshold between 0 and 1 was assigned to FA maps in order to avoid contamination by the cerebrospinal fluid (CSF) and partial volume effects.

Segmentation-Based Method With a CST Template

All preprocessed FA and MD maps were normalized in Montreal Neurological Institute space (MNI <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). For this purpose, nondiffusion-weighted images (B0) from each subject were normalized using the EPI template provided in SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The transformation matrix derived from the normalization of B0 images was applied to each FA and MD map. A threshold was assigned to FA maps in order to avoid CSF contamination.

Each normalized FA map was visually checked for misregistration. In order to verify possible residual errors, we computed and compared averaged FA maps in healthy subjects and patients at three specific MNI coordinates (21): 1) the primary motor cortex ($x = 30$, $y = -15$, $z = 55$), 2) the posterior arm of the internal capsule ($x = 25$, $y = -15$, $z = 10$), and 3) the cerebral peduncles ($x = 12$, $y = -15$, $z = -10$) (Fig. 2).

A CST template was obtained from histological data available at <http://www.fz-juelich.de> (19). For this analysis the CST template was resliced and registered to the same origin as the SPM8 EPI template.

We computed the average of FA and MD values in the normalized space by superimposing the CST template onto the patient's normalized FA map and the average FA value was computed as follows (24–25):

$$FA_z = \sum (P_i \times FA_i) / \sum P_i$$

where P_i is the probability of the i -th voxel belonging to the CST and FA_i is the FA value of the i -th voxel. The mean FA value of the thresholded FA maps was measured throughout the CST. The same procedure was applied to the MD map to obtain MD values.

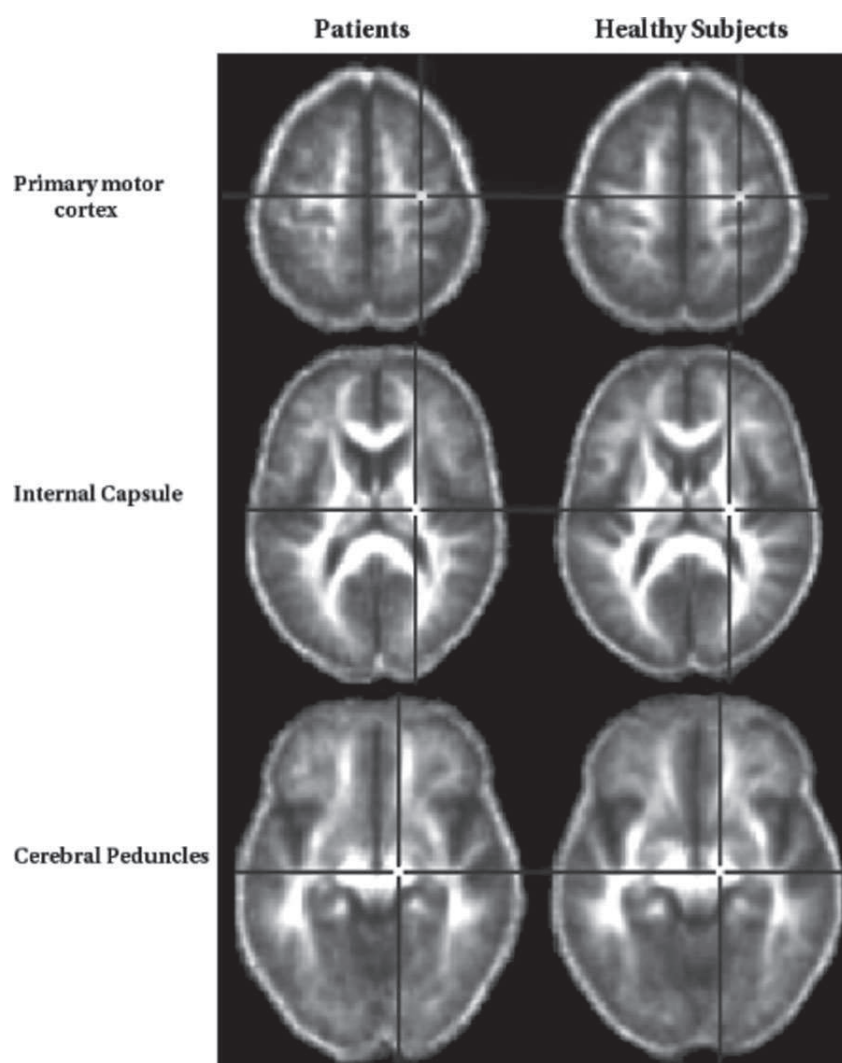


Figure 2. Averaged FA maps in healthy subjects and patients at three specific MNI coordinates (indicated by black crosshairs): 1) primary motor cortex ($x = 30$, $y = -15$, $z = 55$); 2) posterior arm of the internal capsule ($x = 25$, $y = -15$, $z = 10$), and 3) cerebral peduncles ($x = 12$, $y = -15$, $z = -10$). Images are displayed in neurological convention.

fMRI Processing

Motor Paradigm

The motor paradigm involved a self-paced squeeze-and-release action on a grip device connected to a pressure transducer to record performance and control the task during the fMRI scan.

Instructions were given using auditory cue words as follows: “action” for alternate squeezing and releasing of the grip device, until the command “stop.” All subjects were trained to perform this motor task before entering the scanner. The paradigm consisted of three blocks of activation (“action” command) alternating with four blocks of rest (“stop” command). Each block lasted 20 seconds, for a total duration of 2 minutes and 20 seconds. The paradigm began with a rest block.

fMRI Analysis in Patients

Anatomical and functional images were processed using SPM8 in MatLab (MathWorks, Natick, MA). All fMRI volumes were realigned and coregistered to the anatomical images. An additional toolbox (ArtRepair, <http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/>

artrepair-software.html) was used to detect fast motions and to correct corrupted volumes. Volumes that passed the initial processing stage were then normalized to a symmetrical T1 template in MNI space using the transformation matrix from anatomical images (3DT1). All normalized images were then smoothed using an isotropic 8-mm, full-width, half-maximum Gaussian kernel. SPM contrasts for the first level were designed to detect brain activation related to the paretic hand. Functional images of right-sided stroke patients were flipped along the midsagittal plane so that all subjects could be treated as though the task had been performed with the right hand.

Data Analysis

Results are reported as the median $\pm$ interquartile range (IQR). A chi-square test was used to compare rates or proportions between patients and healthy volunteers. Group comparisons were performed using parametric Student’s *t*-tests because the distribution of the data was normal (22). The threshold for statistical significance was set at $P < 0.05$. All statistical

Table 1
Patient Characteristics at 3 Weeks and at 3 Months of Follow-up

No.	Age	Sex	Lat.	Delay	Side	Loc.	3 weeks mGS ratio	3 weeks mNIHSS	3 weeks mRS	3 months mNIHSS	3 months mRS
1	45	F	R	23	R	SC	0.000	7	4	5	3
2	70	M	R	31	R	CSC	0.000	5	4	5	4
3	36	F	R	24	R	CSC	0.000	6	4	5	4
4	64	M	R	9	L	SC	X	0	1	0	1
5	54	M	L	23	L	C	1.078	0	2	0	3
6	40	F	R	20	R	SC	0.693	0	2	0	1
7	49	M	R	28	L	SC	1.177	0	2	0	2
8	63	F	R	33	R	CSC	0.000	7	4	5	3
9	53	F	R	9	L	SC	0.154	2	4	2	2
10	45	M	R	14	L	C	0.726	0	3	0	2
11	42	F	R	24	L	CSC	0.000	6	4	4	3
12	73	F	R	19	L	SC	1.028	0	1	0	1
13	63	F	R	28	L	CSC	0.000	7	4	6	4
14	62	F	R	43	R	CSC	0.000	5	4	5	4
15	62	M	R	12	L	SC	1.059	0	0	0	0
16	62	F	R	12	L	CSC	0.000	8	5	6	5
17	40	F	L	23	R	C	1.045	0	1	0	1
18	61	F	R	31	R	CSC	0.044	1	2	0	2

No.: Number of the subject; Age: in years; Lat.: Laterality; R: right; L: left; Delay: days between stroke and MRI scan at inclusion; Side: side of the stroke; Loc.: Location of the infarct; C: cortical; SC: subcortical; CSC: corticosubcortical; mGS ratio: maximal grip strength ratio (Newtons); mNIHSS: motor NIHSS; mRS: modified Rankin scale.

analyses were performed using MedCalc software (v. 9.3.2.0, Mariakerke, Belgium).

To compare the two methods we analyzed three endpoints, as mentioned previously: 1) differences between DTI parameters in patients and healthy volunteers, 2) the correlation between DTI parameters and clinical scores in stroke patients, and 3) the correlation between the BOLD signal during the fist-closure task and DTI parameters in stroke patients.

Differences Between Patients and Healthy Volunteers

In healthy subjects, we first performed a two-way analysis of variance (ANOVA) with FA values as the dependent factor and with the type of method (tractography or segmentation) and the side of the CST (right or left) as confounding factors, since previous studies have found that the left CST has a greater volume (26,27) or higher FA values (12) than the right CST. Based on this, we decided to divide our sample and compare right-sided and left-sided stroke patients separately, even though this reduced sample sizes.

Subsequent analyses were conducted between healthy subjects and patients, comparing the CST on the same side (eg, left CST in healthy subjects vs. left ipsilesional CST in stroke patients). We then analyzed the FA values, FA ratios (in patients: Ipsilesional/Contralateral CST values; in healthy subjects: Left/Right CST values) and MD values of stroke patients and healthy subjects using Student's *t*-test.

Correlation Between DTI Parameters and Clinical Scores in Stroke Patients

DTI parameters from both methods were compared with clinical scores obtained during the first and second evaluations using Spearman's nonparametric rank correlation test (MedCalc, v. 9.3.2.0). A nonparametric test was used because the distribution of clinical scores was not normal (28).

Correlation of DTI Parameters and fMRI BOLD Signal in a Fist-Closure Task

We performed multiple regression analysis with the first-level SPM (T) contrast for the affected hand and the FA values of the ipsilesional CST as a covariate, to localize activation correlated with white matter integrity (positive correlation between FA and BOLD signal). The parameters used were: height threshold $P < 0.001$ and a significant cluster at $P < 0.05$, corrected for multiple comparisons.

RESULTS

Population

In this study we examined 18 stroke patients and 21 healthy volunteers. Patient characteristics are summarized in Table 1. The median age for the patient group was 58 years (IQR: 45–63) and the sex ratio (6 M / 12 F) was 33.3%.

Ten patients (56%) had a left infarct, while eight (44%) had a right infarct. All infarcts were located in the carotid territory, with three infarcts in the superficial territory, eight in the deep MCA territory, and seven affecting both areas. Overlaps between the infarcts of the two groups of patients (left- and right-sided stroke) are shown in Fig. 3.

The median time between the stroke onset and the MRI research protocol was 3.36 weeks (IQR: 2–4 weeks). The median 3 weeks mNIHSS score was 1.5 (IQR: 0–6), and the mean mGS of the affected hand was 41% (IQR: 0–103).

The median age of the healthy volunteer group was 59 years (IQR: 34–64), and the sex ratio (9 M / 12 F) was 42.8%. There was no statistical difference in age ($P = 0.82$) or sex ratio ($P = 0.76$) between patients and controls. The mGS ratio (right/left) of the healthy subjects was 110% (IQR: 105–120).

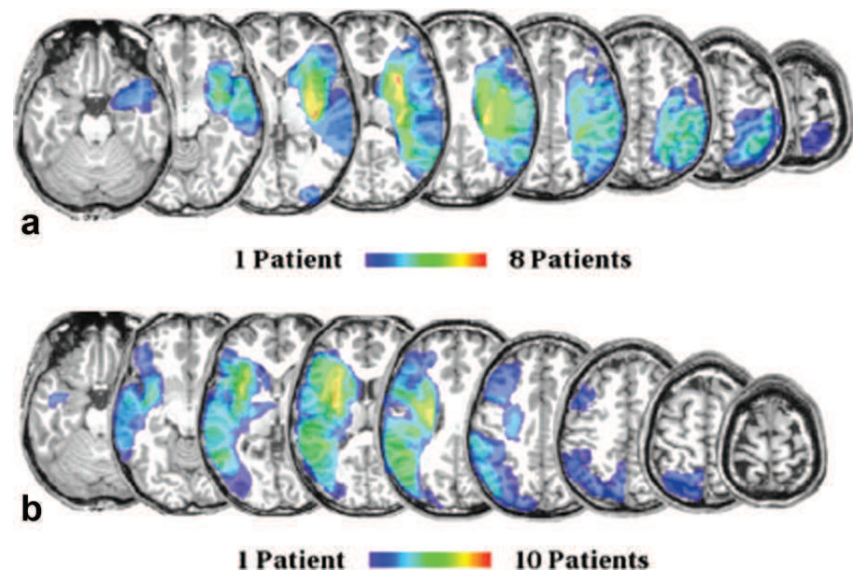


Figure 3. Overlap of infarcts for: (a) right-sided ($n = 8$) and (b) left-sided ($n = 10$) stroke patients in a T1 anatomical sequence. Infarct lesions were manually drawn on normalized FLAIR images in MNI space and then superimposed on a T1 anatomical sequence. The rainbow color code represents the extension and the amount of overlapping.

Differences Between Patients and Healthy Volunteers

In healthy subjects a two-way ANOVA of FA values demonstrated that there were two effects, one depending on the side of the CST considered (right vs. left CST, $F:21$, $P < 0.001$) and another depending on the method used (tractography vs. segmentation, $F:135$, $P < 0.001$) (Fig. 4a). With both methods, mean FA values were higher in the left than the right CST.

The FA values obtained by the tractography approach were higher than those obtained by the segmentation approach for both the left and right CST. No interaction was detected between the side and the method used ($P = 0.93$). Based on our findings and those of previous studies (12), subsequent analyses took into consideration the effect of the side of the CST on the FA value.

The mean FA, FA ratio, and MD of healthy subjects and left- and right-sided stroke patients are shown in

Table 2. FA values were higher in all three groups with the tractography approach than with the segmentation method ($P < 0.003$ for all comparisons). Both methods detected a significant difference between the ipsilesional CST in stroke patients and the homologous region in healthy volunteers (for right-sided stroke: $P = 0.002$ with tractography and $P < 0.001$ with segmentation; for left-sided stroke: $P = 0.016$ with tractography and $P = 0.003$ with segmentation).

With both methods, FA values in the contralesional CST of patients were similar to the homologous region in healthy subjects (right-sided stroke: $P = 0.40$ with tractography and $P = 0.57$ with segmentation; left-sided stroke: $P = 0.07$ with tractography and $P = 0.27$ with segmentation). FA values across groups are compared side-by-side in Fig. 4b,c.

The ratio of FA values obtained by the tractography was similar to those obtained by the segmentation

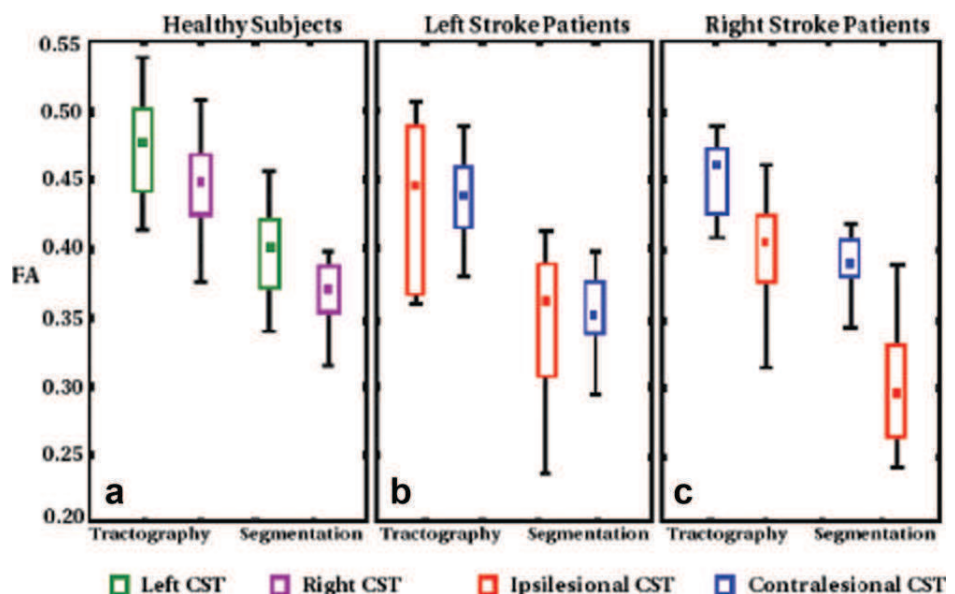


Figure 4. Box-and-whisker plots of FA values according to the side of the CST and the technique used (tractography or segmentation) in healthy subjects and stroke patients. Error bars indicate maximum and minimum values, the central square indicates median values, and the boxes indicate values between the 25th and 75th percentiles.

Table 2
Mean (and Interquartile Range) of FA and MD Values in Healthy Subjects and Patients

		Tractography		Segmentation	
		Left	Right	Left	Right
Healthy subjects ($n=21$)	FA	0.476 (0.44-0.50)	0.444 (0.42-0.47)	0.396 (0.37-0.42)	0.365 (0.35-0.39)
	FA Ratio	1.073 (1.05-1.10)	—	1.085 (1.07-1.12)	—
	MD	0.793 (0.75-0.83)	0.854 (0.82-0.88)	0.966 (0.93-1.01)	1.085 (1.04-1.14)
Left-sided stroke patients ($n=10$)	FA	0.434 (0.36-0.49)	0.434 (0.41-0.46)	0.342 (0.31-0.39)	0.353 (0.34-0.38)
	FA Ratio	0.999 (0.89-1.11)	—	0.976 (0.90-1.09)	—
	MD	0.800 (0.74-0.83)	0.869 (0.85-0.89)	1.051 (1.01-1.07)	1.080 (1.04-1.10)
Right-sided stroke patients ($n=8$)	FA	0.451 (0.42-0.47)	0.397 (0.37-0.42)	0.388 (0.38-0.41)	0.300 (0.26-0.33)
	FA Ratio	0.881 (0.82-0.93)	—	0.772 (0.68-0.83)	—
	MD	0.833 (0.79-0.86)	0.822 (0.77-0.85)	0.970 (0.93-1.02)	1.053 (0.99-1.13)

method in healthy subjects ($P = 0.49$) and left-sided stroke patients ($P = 0.75$). In contrast, the FA ratio in right-sided stroke patients was significantly higher with tractography than with the segmentation method ($P = 0.04$). However, in the intergroup comparison the FA ratio was significantly lower in stroke patients than in healthy subjects, regardless of the method used ($P < 0.05$ for all comparisons).

With both approaches, MD values were significantly different between the right and left CST in healthy subjects ($P < 0.001$), with a lower mean in the left CST. The difference between the MD values of the ipsilesional CST in right-sided stroke patients and the homologous region in healthy subjects was not significant with either the tractography approach ($P = 0.13$) or the segmentation method ($P = 0.26$). While this difference was similarly nonsignificant between left-sided stroke patients and healthy subjects using the tractography method ($P = 0.77$), MD values were higher in the ipsilesional CST of left-sided stroke patients than in the homologous CST of healthy subjects with the segmentation method ($P = 0.02$).

Correlations With Clinical Scores

Correlations between clinical scores and FA values and FA ratios are reported in Table 3. FA values and FA ratios were negatively correlated with mNIHSS and mRS scores at the first assessment and the 3-month follow-up. The positive correlations of FA values and ratios with upper-limb function (assessed by the mGS ratio) were also significant. The correlations were comparable between the two methods and reached

statistical significance in each method ($P < 0.05$). MD values were not correlated with any clinical score at either the first or the second assessment ($P > 0.05$).

Correlation With fMRI BOLD Signals in a Fist-Closure Task

We used multiple regression to examine the positive correlation between the FA values of all patients and functional activation revealed by fMRI. Higher FA values were correlated with more robust brain activation profiles corresponding to movements of the affected hand.

For the segmentation method, we found a significant cluster ($K_e = 970$, $P = 0.017$) in the ipsilesional primary sensorimotor cortex. With the tractography approach this activation was smaller and not significant at the cluster level ($K_e = 46$, $P = 0.944$) (Fig. 5a). The correlation between functional activation and FA ratios showed a similar pattern but did not reach statistical significance either for tractography ($K_e = 30$, $P = 0.90$) or the segmentation approach ($K_e = 237$, $P = 0.22$) (Fig. 5b). Finally, this functional activation did not reach statistical significance when MD values were regressed.

DISCUSSION

In this study we compared two techniques commonly used to obtain FA values, tract-specific tractography and the segmentation of a CST template, and found that they did not yield identical results. FA values were higher with the tractography approach than with

Table 3
Spearman's Rank Correlation (95% CI) Between FA Values and Clinical Scores in Stroke Patients

	Tractography		Segmentation	
	FA	FA ratio	FA	FA ratio
mNIHSS (3 weeks)	-0.775* (-0.912 -0.482)	-0.676* (-0.869 -0.306)	-0.700* (-0.879 -0.346)	-0.592* (-0.829 -0.172)
mRS (3 weeks)	-0.795* (-0.920 -0.521)	-0.587* (-0.827 -0.165)	-0.627* (-0.846 -0.226)	-0.507* (-0.788 -0.053)
mGS ratio (3 weeks)	0.762* (0.444 0.910)	0.719* (0.365 0.892)	0.749* (0.420 0.904)	0.687* (0.308 0.878)
mNIHSS (3 months)	-0.773* (-0.911 -0.478)	-0.633* (-0.849 -0.236)	-0.694* (-0.877 -0.337)	-0.567* (-0.818 -0.136)
mRS (3 months)	-0.831* (-0.935 -0.594)	-0.608* (-0.837 -0.197)	-0.790* (-0.918 -0.513)	-0.655* (-0.859 -0.270)
mGS ratio (3-months)	0.812* (0.556 0.927)	0.751* (0.437 0.902)	0.810* (0.552 0.926)	0.775* (0.483 0.912)

mGS ratio: maximal grip strength ratio (Newtons); mNIHSS: motor NIHSS; mRS: modified Rankin scale.

* $P < 0.05$.

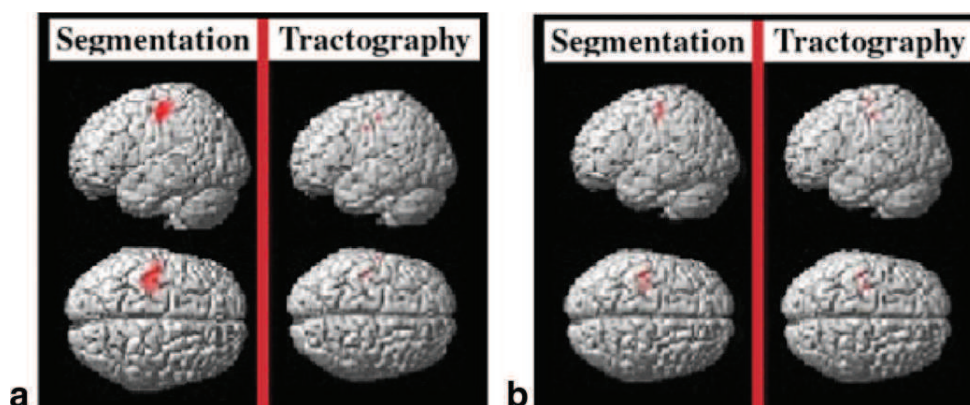


Figure 5. Motor task-related cortical activation observed by fMRI in all patients. Group-averaged statistical activation maps during movement of the affected hand in relation to CST integrity assessed by FA values and FA ratios. **a:** Correlation of activation on fMRI and FA values calculated by segmentation and tractography. **b:** Correlation of activation on fMRI and FA ratios calculated by segmentation and tractography. Images are displayed in neurological convention.

the segmentation method in both healthy volunteers and stroke patients. However, both methods were able to detect a decrease in FA values in the ipsilesional CST of stroke patients compared to healthy volunteers. In addition, both techniques found a significant correlation of FA values with clinical scores as well as upper-limb strength in stroke patients at the 3-month follow-up. Nevertheless, FA values obtained using the CST template in the segmentation method seemed to be better correlated with BOLD signals in our study. Finally, although this was not the purpose of our study, we found that FA ratios were comparable between methods and, furthermore, were correlated with clinical scores. Conversely, MD values in the ipsilesional CST during the subacute phase (3 weeks) were not associated with clinical scores.

FA values computed by probabilistic tractography in the native space were higher than FA values obtained by segmentation of the CST template. These differences could be due to several factors. First, the segmentation method requires FA normalization in a standard space. Spatial normalization, in turn, requires smoothing to reduce the impact of registration errors. Moreover, depending on the degree of smoothing, signal values may be affected due to the averaging of voxels from the white matter with those from the gray matter or CSF (29,30). To minimize this problem, we applied a threshold to FA maps to remove voxels from the CSF. Second, the use of a CST template has the potential to magnify the partial volume effect due to overlap with the gray matter, which has lower FA values. The choice of CST template—either from histological sections or from DTI data in volunteers—could amplify this potential even further because histology-based CST templates, such as the one from Burgel et al (19) used in our study, are often voluminous and not perfectly matched with the anatomy of the subjects. One advantage, however, is that this template includes the lateral projections of the CST in the motor cortex (26), which cannot be correctly reconstructed with probabilistic tractographic algorithms. A recent study has also confirmed that this specific CST from Burgel et al (19) is a good

match to a DTI tract atlas (26). Nevertheless, even though we carefully checked all normalized images for misregistrations, there were some discrepancies between the template and FA maps in three subjects at the level of the upper slices ($z > 74$ mm in MNI space). Third, the values obtained with the tractography method depend on the FA threshold of the algorithm. Tractography is less sensitive to lower FA values due to the nature of the method, which works within parameters that indicate the probability of the trajectory (and existence) of a neural fiber, not only rejecting values that could suggest the presence of gray matter or CSF, but also rejecting disorganized white matter.

For the correlation analysis, FA values and FA ratios were correlated with clinical scores regardless of the technique used. A decrease in FA values in the ipsilesional CST is known to be associated with and even predictive of poststroke recovery (4,6,10,31). For the correlation between white matter integrity and BOLD signals related to movements of the affected hand, the FA values estimated by segmentation seemed to yield better results, since higher FA values (ie, CST integrity) were significantly correlated with higher signal intensity in the primary sensorimotor cortex. However, the correlation between FA values from tractography and functional activation revealed the same pattern (ipsilesional primary sensorimotor cortex and contralateral cerebellum), but did not reach statistical significance.

This study has several strengths. It demonstrates that both techniques yield similar results, ie, they are both able to detect differences between healthy subjects and patients, and to find clinically relevant correlations. In addition, both techniques are valid and effective at analyzing DTI parameters in stroke patients, although with some differences. On the one hand, the advantages of the segmentation method are that it does not require users with extensive experience in diffusion models, is not time-consuming, and the CST template includes lateral projections in the cortical areas (17,20). On the other hand, the advantages of the tractography method are that it does not

require spatial normalization, and partial volume effects are reduced. In addition, the tractography method also provides information about connectivity, the number of streamlines, and volume. Nevertheless, the tractography approach requires more steps to achieve good reconstruction and ROI delineation can be difficult (32), especially for group analysis, where it is hard to guarantee that the same landmarks will be preserved across subjects. Finally, in the case of probabilistic tractography the issue of what constitutes an appropriate threshold to avoid erratic patterns is still a matter of debate (9). In this study we do not recommend one technique over another. Some discrepancies between the methods could not be explained, but both appear to be valid in subacute stroke patients. The choice of which method to use may ultimately be driven by the researcher's or clinician's own experience.

This study also has some limitations. First, we found a difference between right and left FA values in healthy volunteers, a matter of debate in other studies (12,26,27,33). While some studies have not found any significant difference in the FA of the global tract (33), others have noted a larger number of fibers or a greater volume in the left CST (26,27). Some researchers have also seen differences at specific locations in ROI-based studies, but conflicting results were found (12). The asymmetry between the left and right CST does not appear to be related to handedness (12), but rather to a global asymmetry between the hemispheres. Although these findings prompted our decision to compare stroke patients separately (right-sided vs. left-sided), thus reducing sample sizes, our results were still statistically significant. Second, we analyzed FA values from the entire tract rather than specific locations of the CST, which, although interesting, was beyond the scope of the study. Third, we normalized our FA maps to the EPI template, as done previously in other studies (34,35), and not to a specific FA template derived from healthy volunteers. Fourth, only 33% of our patients were male because more women agreed to participate in the study than men, although the prevalence of males is slightly higher than that of females in the stroke population (36). The lower-than-expected percentage of males could have yielded biased results because gender plays a role in FA values (12). Fifth, in both multiple regression analyses, activation maps revealed areas of unilateral ipsilesional activation. These results could be explained by 1) the height threshold of $P < 0.001$, 2) the fist-closure task, which is a very simple movement when compared with finger tapping, for example, and 3) the location of the stroke (cortical: $n = 3$, corticosubcortical: $n = 8$, subcortical: $n = 7$).

Finally, we did not compare these two methods to a third method, deterministic tractography, because deterministic algorithms require more steps to reconstruct bundles, especially in lesioned brains.

In conclusion, CST damage in stroke patients can be assessed by FA values obtained using CST-specific tractography or segmentation of a CST template. Both methods have advantages and limitations. Nonetheless, they allowed us to find differences within the

patient group and were strong enough to correlate with clinical scores. The choice of one method over the other could be based on DTI acquisition and the clinician's or researcher's experience.

REFERENCES

1. Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006;129:809–819.
2. Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al. The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *Eur J Neurosci* 2007;25:1865–1873.
3. Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex* 2011;21:756–768.
4. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3461–3474.
5. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 2010;74:280–287.
6. Giu M, Darling WG, Morecraft RJ, Ni CC, Rajendra J, Butler AJ. White matter integrity is a stronger predictor of motor function than BOLD response in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:275–284.
7. Seitz RJ. Stroke recovery: the pyramid in focus. *Neurology* 2010;74:276–277.
8. Sterr A, Shen S, Szameitat AJ, Herron KA. The role of corticospinal tract damage in chronic motor recovery and neurorehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:413–419.
9. Pannek K, Chalk JB, Finnigan S, Rose SE. Dynamic corticospinal white matter connectivity changes during stroke recovery: a diffusion tensor probabilistic tractography study. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:529–536.
10. Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1324–1330.
11. Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology* 2010;75:1048–1054.
12. Westerhausen R, Huster RJ, Kreuder F, Wittling W, Schweiger E. Corticospinal tract asymmetries at the level of the internal capsule: is there an association with handedness? *Neuroimage* 2007;37:379–386.
13. Jason E, Dastidar P, Kalliokoski A, Luukkaala T, Soimakallio S. Diffusion tensor imaging of chronic right cerebral hemisphere infarctions. *J Neuroimaging* 2011;21:325–331.
14. Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH, Urbach H. Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:488–493.
15. Rossi ME, Jason E, Marchesotti S, Dastidar P, Ollikainen J, Soimakallio S. Diffusion tensor imaging correlates with lesion volume in cerebral hemisphere infarctions. *BMC Med Imaging* 2010;10:21.
16. Chung HW, Chou MC, Chen CY. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:3–13.
17. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke* 2010;41:910–915.
18. Hageman NS, Toga AW, Narr KL, Shattuck DW. A diffusion tensor imaging tractography algorithm based on Navier-Stokes fluid mechanics. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:348–360.
19. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K. White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage* 2006;29:1092–1105.
20. Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003;45:532–535.

21. Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2012;33:1040–1051.
22. Kwon HG, Hong JH, Jang SH. Anatomic location and somatotopic arrangement of the corticospinal tract at the cerebral peduncle in the human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:2016–2019.
23. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 2007;34:144–155.
24. Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol* 2009;66:502–508.
25. Hua K, Zhang J, Wakana S, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage* 2008;39:336–347.
26. Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, et al. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 2011;54:49–59.
27. Rademacher J, Burgel U, Geyer S, et al. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain* 2001;124:2232–2258.
28. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–870.
29. Abe O, Takao H, Gono W, et al. Voxel-based analysis of the diffusion tensor. *Neuroradiology* 2010;52:699–710.
30. Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3657–3675.
31. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004;22:1767–1774.
32. Tang PF, Ko YH, Luo ZA, Yeh FC, Chen SH, Tseng WY. Tract-specific and region of interest analysis of corticospinal tract integrity in subcortical ischemic stroke: reliability and correlation with motor function of affected lower extremity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1023–1030.
33. Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:269–272.
34. Qiu M, Li Q, Liu G, Xie B, Wang J. Voxel-based analysis of white matter during adolescence and young adulthood. *Brain Dev* 2010;32:531–537.
35. Zou K, Huang X, Li T, et al. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:525–530.
36. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915–926.

2.4.2. Commentaires finaux sur l'article « Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template » by VARGAS et al. (2013).

Dans cette partie, je souhaiterais apporter quelques commentaires supplémentaires concernant trois points :

- les inconvénients de l'analyse du faisceau entier.
- l'absence dans l'article d'une troisième méthode : la tractographie déterministe.
- Les difficultés posées par la correction des mouvements dans les études d'activation fonctionnelle, même dans des paradigmes très simples tels que l'ouverture fermeture des doigts.

Ces deux derniers points ont fait l'objet d'études préliminaires réalisées au cours de ma première année de thèse, qui sont résumés dans les Annexes 5.5 et 5.6.

L'analyse du faisceau entier dans l'accident vasculaire cérébral pose le problème de « mixer » les effets lésionnels et les effets « à distance ». En effet, si une lésion touche le faisceau corticospinal, la FA va diminuer au niveau de l'infarctus. Cette lésion peut entraîner « à distance » une dégénérescence Wallérienne, qui là aussi va se caractériser par une diminution de la FA, et les deux effets s'ajoutent lors de l'analyse du faisceau entier à différents délais après l'AVC.

Par contre, les modifications de la diffusivité moyenne (MD) sont plus complexes et ceci pourrait expliquer que la MD du faisceau corticospinal (FCS) ipsilésionnel ne soit pas corrélée aux scores cliniques dans notre étude. En effet, la lésion ischémique directe du faisceau tend à augmenter la MD mais, à certains stades de la dégénérescence Wallérienne, la désintégration des structures axonales et de la myéline pourrait créer de nouvelles barrières de diffusion et diminuer la MD⁸¹.

La complexité de ces phénomènes est illustrée par la Figure 24 qui montre la carte de FA d'un patient victime d'AVC, et la superposition du faisceau corticospinal avec la lésion. On peut noter que la lésion ne détruit pas complètement le passage du FCS entre le cortex et la moelle, et que quelques fibres du faisceau ont pu être reconstruites 3 semaines après l'AVC. En effet, ce faisceau correspond à la reconstruction faite à 3 semaines post-AVC. Les valeurs de FA montrent une diminution graduelle aux trois examens successifs réalisés 3 semaines, 3 mois et 6 mois après l'AVC, la diminution étant plus marquée entre les deux premiers examens. Par contre les valeurs de MD

augmentent progressivement mais le changement est plus important entre les deux derniers examens.

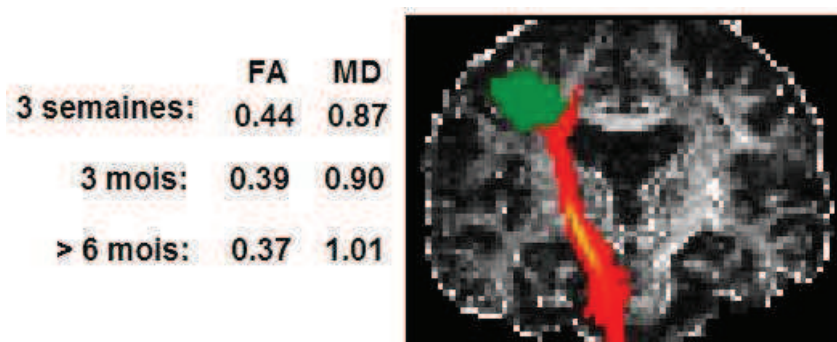


Figure 24 : Superposition du faisceau corticospinal et la lésion post-AVC, sur une carte de FA. Valeurs de MD présentées à 10^{-3} .

La tractographie déterministe n'a pas été utilisée, parce que les algorithmes déterministes dont nous disposions étaient moins robustes, en particulier dans les cerveaux lésés, comme nous l'avons montré dans une étude préliminaire rapportée dans l'Annexe 5.5.

Partie III : Atteinte des faisceaux du langage et pronostic de l'aphasie

3.1. L'Aphasie

L'aphasie est un trouble du langage qui affecte la capacité du patient à communiquer avec son environnement¹¹⁰. Elle est définie comme une perte ou une altération du processus d'interprétation et de formulation des unités linguistiques, causée par des lésions cérébrales acquises, affectant le réseau du langage qui est largement distribué sur des structures corticales et sous-corticales dans l'hémisphère dominant¹¹¹.

Depuis le XIXe siècle, ont été décrits deux syndromes aphasiques, l'aphasie de Wernicke et l'aphasie de Broca¹¹². Wernicke a proposé que la composante motrice du langage (les images des mouvements d'articulation du langage) était localisée dans une région frontale (l'aire de Broca) et que la composante sensorielle du langage (images auditives du langage) était localisée dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (appelé plus tard l'aire de Wernicke). Les lésions des centres de Broca et Wernicke conduisent, respectivement, à une aphasie motrice pure (des problèmes de fluence verbale, mais avec des facultés de compréhension normales) et à une aphasie sensorielle pure (une altération de la compréhension, mais avec une fluence verbale normale)¹¹³.

Les syndromes de Broca et de Wernicke sont les plus connus, mais il existe d'autres types d'aphasie, chacune classée selon le déficit du patient, comme l'Aphasie de Conduction, l'Aphasie Globale, l'Aphasie Transcorticale Motrice, l'Aphasie Transcorticale Sensorielle, l'Aphasie Transcorticale Mixte et les Aphasies Atypiques.

L'aphasie est l'un des troubles cognitifs les plus dévastateurs de l'AVC, en étant présent dans 21 à 38% des patients pendant la phase aiguë^{111,114-115}. 10 à 18% des survivants gardent une aphasie persistante¹¹⁵, donc ce symptôme est associé à une haute morbidité à court et à long terme, et peut avoir un impact dramatique sur la qualité de vie et la réinsertion socio-professionnelle. Quand la parole est réduite ou absente, l'impact sur les personnes et leurs familles est profond¹¹¹.

3.1.1. Evaluation de l'aphasie

Une des limites de l'évaluation de l'aphasie est la complexité et la longueur des échelles ainsi que leur non standardisation. Elles sont trop longues pour être passées en phase aiguë dans des grands groupes de patients, surtout en sachant que la fatigabilité est une des caractéristiques sémiologiques les plus caractéristiques de l'aphasie.

Le Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) est l'un des tests pour évaluer l'aphasie les plus largement utilisés dans le monde entier. Il évalue les compétences linguistiques basées sur les modalités de perception (auditive, visuelle et gestuelle), des fonctions de traitement (compréhension, analyse et résolution de problèmes), et les modalités de réponse (écriture, l'articulation de mots et la manipulation d'objets). Le temps d'administration varie de 35 à 45 minutes. Les coefficients de fiabilité de ce test démontrent une très bonne cohérence interne (0.68 – 0.98)¹¹⁶, cependant la concordance inter-évaluateur entre des novices et des experts était basse (en moyenne < 50%)¹¹⁷.

Pour surmonter le problème de la complexité et de la longueur des tests comme le BDAE, il a été créé dans le service des Urgences Cérébro-vasculaires du Pr Samson, l'Aphasie Rapid Test (ART). L'ART est un score de gravité de l'aphasie, qui s'inspire du NIHSS. Comme ce dernier, il est réalisable au lit du patient en moins de 3 minutes par tout personnel médical ou paramédical formé, même en l'absence de toute compétence aphasiologique. Comme le NIHSS, il s'agit d'une formalisation quantifiée de l'examen neurologique du langage oral qui est suffisamment simple pour être traduite et validé dans toutes les langues (ce d'autant que sur un score maximum de 26, seuls les 8 points liés aux épreuves de répétition sont « langue-dépendant »). L'ART évaluée à 8 jours après l'AVC a révélé des valeurs limites < 12 pour de bon et > 21 pour mauvais résultats à 3 mois, avec plus de 90% de sensibilité et 80% de spécificité. Le coefficient de concordance inter-évaluateurs était de 0.99¹¹⁸. (Annexe 5.7.)

Ces deux scores ont été utilisés dans le protocole de recherche sur l'aphasie présenté dans cette thèse.

3.1.2. Récupération de l'aphasie après un AVC

La récupération de l'aphasie semble dépendre des facteurs indépendants des sujets, comme la sévérité des déficits phasiques et la taille de la lésion, et des facteurs dépendants des sujets, comme l'âge, le sexe, la latéralité et le status éducatif et professionnel.

3.1.2.1. Facteurs indépendants

La récupération spontanée d'une aphasie, tel que pour les autres déficits entraînés par l'AIC, semble maximale dans les premières semaines qui suivent l'infarctus puis décroît au cours du temps. Généralement sa durée est située entre 3 et 6 mois post AIC.

Les études suggèrent que la rapidité de récupération de l'aphasie est inversement proportionnelle à sa sévérité. En effet, l'étude de PEDERSEN et al. (1995)¹¹⁹, fait sur un cohorte de 881 patients post AIC, montre que à l'admission il y avait 38% de patients aphasiques, dont 18% l'étaient toujours à la fin de la prise en charge. Dans cette étude la stabilisation du trouble phasique dépendait de la sévérité initiale, ainsi pour les patients avec une aphasie légère, modérée et sévère, elle était observée après 2, 6 et 10 semaines post-AVC, respectivement. A 6 mois, 54% des patients présentant initialement une aphasie légère avaient complètement récupéré, contre seulement 8% des aphasiques sévères.

Bien que la gravité initiale de l'aphasie était indiquée comme le facteur pronostic essentiel, les données suggèrent que l'évolution spontanée pourrait dépendre du type d'atteinte. Les données de LASKA et al. (2001)¹²⁰, montrent que à 18 mois, 24% des 119 patients aphasiques évalués avait récupéré complètement (70% en cas d'aphasie légère), 43% conservaient un trouble phasique et 21% étaient décédés. Le pourcentage d'aphasie globale passait de 25% à la phase aiguë à seulement quelques pourcents à 18 mois. De même, la proportion d'aphasie de Wernicke passait de 25 à 10%, alors que celle d'aphasie de conduction augmentait de 13% à 23%, mais vers une forme moins sévère. Cependant, DEMEURISSE et al. (1980)¹²¹, n'ont trouvé aucune différence dans la récupération des aphasiques de Broca et de Wernicke, bien que tous les patients avec ces types de déficits présentaient une amélioration plus grande que les aphasiques globaux.

Même si quelques études (LASKA et al. (2001)¹²⁰ et PEDERSEN et al. (2004)¹²²) décrivent une évolution ordonnée selon le type d'aphasie, PEDERSEN et al. 2004¹²², suggèrent que cette dernière ne permet pas de prédire le degré de récupération sans considérer la gravité de l'aphasie.

Les données montrent que tous les aspects du langage présentent un certain degré de récupération spontanée. Cependant, ils ne sont pas proportionnels entre eux. En effet, LOMAS et KERTESZ (1978)¹²³, ont étudié la récupération spontanée chez 31 patients aphasiques. A 3 mois, quel que soit le type d'aphasie, tous les composants du langage avaient progressé, mais surtout la compréhension orale. A l'inverse, la fluence verbale et la dénomination étaient moins sensibles à la récupération spontanée. Au-delà de cette phase de récupération spontanée, l'évolution de l'aphasie dépendrait essentiellement de la réponse à la rééducation, notamment orthophonique.

La présence des troubles sévères apparaît comme un facteur de mauvais pronostic vital. LASKA et al. (2001)¹²⁰, à 18 mois post-AVC, ont rapporté une mortalité deux fois plus importante chez les aphasiques par rapport aux non-aphasiques. La mortalité était d'autant plus élevée quand l'aphasie initiale était sévère. Ainsi, PEDERSEN et al. (1995)¹¹⁹, à 6 mois post-AVC, ont rapporté une mortalité 3 fois supérieure chez les patients avec une aphasie sévère, par rapport à ceux avec une aphasie légère (Figure 25).

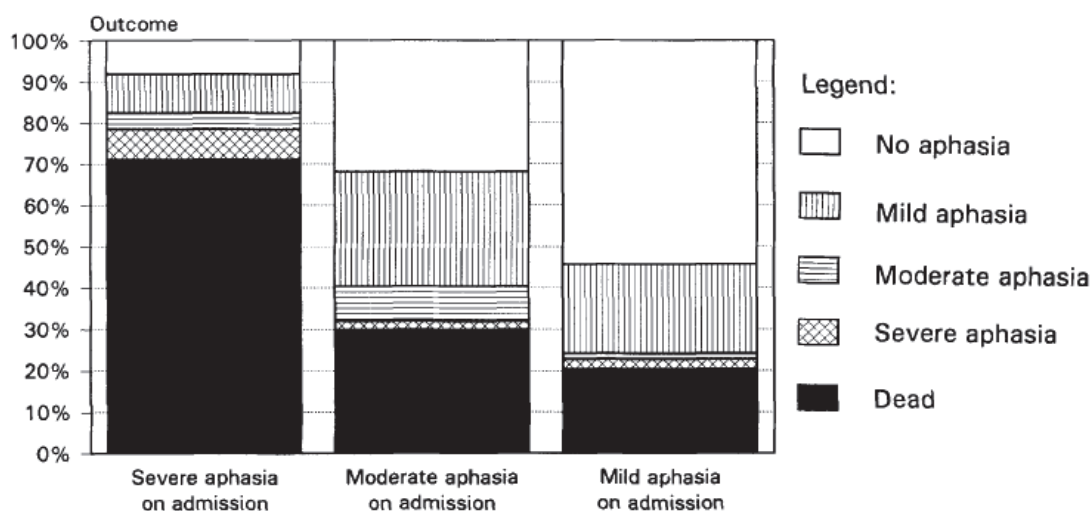


Figure 25 : Le rapport de l'aphasie entre l'admission et le suivi à 6 mois, dans l'étude de PEDERSEN et al. (1995)¹¹⁹.

De même, la présence des troubles de compréhension apparaît comme un facteur de mauvais pronostic fonctionnel. PAOLUCCI et al. (2005)¹²⁴, ont classé 240 patients aphasiques post-AVC en 3 groupes, selon leur présentation clinique initiale : non-aphasiques, aphasiques avec trouble de la compréhension et aphasiques sans trouble de la compréhension. Bien que tous les patients bénéficiaient de la rééducation, les patients avec troubles de la compréhension avaient à la fin de la prise en charge un bénéfice sur leur autonomie (mesurée sur l'indice de Barthel) 4 fois plus faible que les autres, aphasiques ou non.

Un autre facteur indépendant qui peut influencer la récupération de l'aphasie est la taille de la lésion. FRIDRIKSSON et al. (2002)¹²⁵, ont trouvé que celle-ci n'était pas corrélée aux scores obtenus avec le Bedside Evaluation Screening Test et le Boston Naming Test. Toutefois, les patients avec des grandes lésions étaient plus susceptibles d'avoir une aphasie sévère, que les participants ayant des scores plus faibles (à 1 mois post-AVC). Cependant, NAESER et al. (1998)¹²⁶, ont rapporté une corrélation négative

significative entre la taille de la lésion des patients et leurs scores de dénomination (BDAE) à < 16 mois ($r : -0.60 ; p < 0.05$) et à > 4 ans ($r : -0.821 ; p < 0.01$). En plus, les données de NAESER et al. (1987)¹²⁷, montrent qu'il y avait une corrélation significative entre la compréhension du langage (Token Test ($r : -0,96 ; p < 0.001$) ; BDAE Z score ($r : -0,92 ; p < 0.001$) ; Identification des parties du corps ($r : -0,93 ; p < 0.001$)) et la quantité de lésion du lobe temporal dans l'aire de Wernicke. Il n'y avait pas de corrélation significative entre la compréhension et la taille totale de la lésion. Les patients présentant des lésions conservant au moins la moitié de l'aire de Wernicke ($n=5$) avaient une bonne compréhension à 6 mois post-AVC. Les patients présentant des lésions dans plus de la moitié de l'aire de Wernicke ($N=5$) avaient une mauvaise compréhension, même un an après l'AVC.

3.1.2.2. Facteurs dépendants

Les facteurs influant sur le degré de récupération, comme l'âge et le sexe, ont été également étudiés, mais les résultats obtenus sont controversés. L'influence du sexe a été étudié par BASSO et al. (1982)¹²⁸, qui ont trouvé que les femmes avaient une récupération significativement plus haute que les hommes dans l'expression orale ($p < 0.05$), mais pas dans la compréhension auditive. Cependant, cette étude était faite avec des patients aphasiques de diverses étiologies (pas seulement des AVC), et en plus, les femmes évaluées avaient une aphasie moins sévère à l'admission, par rapport aux hommes. D'autres études ont trouvé que le sexe n'avait pas d'influence sur la récupération du langage des patients victimes d'AVC¹¹⁹.

En ce qui concerne l'âge, une étude réalisée par LASKA et al. (2001)¹²⁰, a rapporté une plus grande amélioration chez les patients plus jeunes (âge moyenne 69 années (56 ± 79 ans) ; $p < 0.01$). Cependant, PEDERSEN et al. (1995)¹¹⁹, ont trouvé que l'influence de l'âge sur la récupération était minime.

Les données de SANTOS-LASAOA et al. (1999)¹²⁹, suggèrent que l'âge avancé des patients ($n=288$) était un des indicateurs indépendants de mauvais pronostic, à 90 jours post-AVC ($p=0.006$). Les patients avec un meilleur pronostic avaient un âge moyen de 69.7 ans (± 12.02), par rapport aux 73.9 ans (± 10.02), qui avaient une mauvaise fonctionnalité.

Le rôle de la latéralité est encore discuté, mais les données suggèrent qu'elle n'a pas d'influence sur le degré de récupération. L'étude rétrospective de BASSO et al.

(1990)¹³⁰, montre qu'il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution des patients aphasiques droitiers (n=12) et gauchers (n=12) appariés. A la fois, PEDERSEN et al. (1995)¹¹⁹, ne trouvent pas une relation significative entre la latéralité et la récupération des patients aphasiques post-AVC.

D'autres caractéristiques individuelles des sujets, comme leur statut éducatif et professionnel prémorbide, semblent avoir une corrélation avec la sévérité initiale de l'aphasie. En effet, CONNOR et al. (2001)¹³¹, ont rapporté dans un cohorte de 39 sujets, que celle-ci était sensiblement plus élevée chez les sujets avec des niveaux éducatifs et professionnels plus faibles ($r : 0.39$; $p < 0.05$). Toutefois, le taux de récupération (la pente de la courbe de récupération) était le même quelque fut le statut éducatif ou professionnel (Figure 26).

A la fois, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ et al. (2011)¹³², ont étudié 173 patients aphasiques post-AVC et ont constaté que les patients avec 12 années ou plus d'éducation avaient moins d'erreurs dans des tâches de compréhension auditive et écrite, dénomination écrite, lecture, et épellation orale et écrite, à 24 heures post-AVC. Ces résultats suggèrent que le temps d'éducation rend l'accès aux formes écrites du langage moins vulnérable, après une lésion.

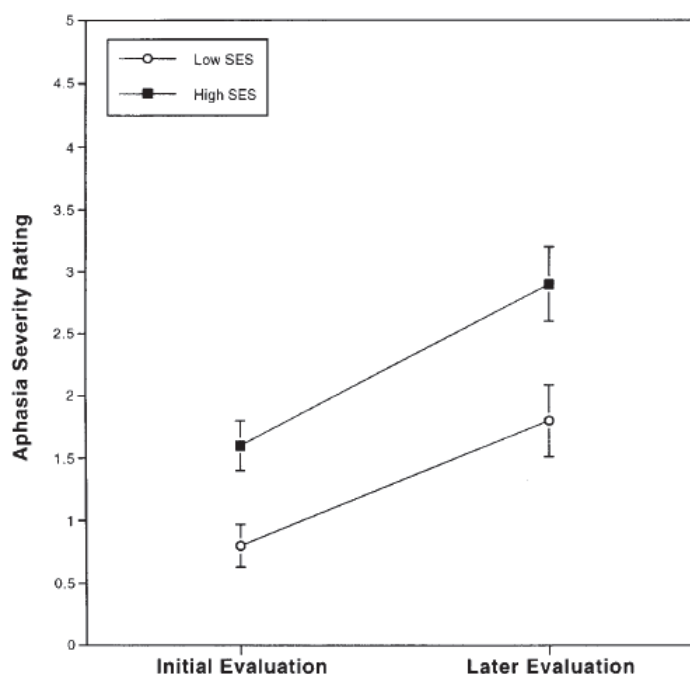


Figure 26 : Sévérité de l'aphasie pour les personnes de status socio-économique (SES) élevé et faible, à 4 et 103 mois post-AVC. La gradation de l'Aphasia Severity Rating Scale est inversement proportionnelle aux déficits (CONNOR et al. (2001))¹³¹.

En conclusion, la récupération de l'aphasie semble dépendre fondamentalement de sa sévérité initiale et probablement de la taille de la lésion, car l'influence des autres facteurs, tels que le type de déficit, le genre, l'âge, et la latéralité est encore controversée.

3.1.3 Mécanismes de la récupération de l'aphasie

Les mécanismes et les facteurs qui régissent la récupération de l'aphasie restent encore aujourd'hui très mal connus. Ils appartiennent au terme global de « plasticité cérébrale ». C'est un des buts des techniques modernes de neuroimagerie (IRMf, DTI, etc.) et de la Stimulation Cérébrale Non Invasive d'identifier ces mécanismes. Ces techniques ont déjà permis de dégager les principes de la récupération chez l'homme. Parmi les mécanismes identifiés, on retrouve :

1. La mise en jeu des zones péri-lésées, ou de réseaux habituellement secondaires dans le langage.
2. La prise en charge par l'hémisphère droit, mais dont le rôle reste controversé. Certains auteurs ont rapporté que les activations de l'hémisphère droit étaient bénéfiques et d'autres délétères. Dans les études longitudinales, il a été sous-entendu que le rôle de l'hémisphère droit variait avec le temps. Quelques articles supputent aussi que cela dépendrait de la modalité de langage (par exemple pour la compréhension, garder un réseau droit serait tout aussi efficace que garder un réseau gauche).
3. Le rôle des faisceaux de substance blanche pour la connexion des différents « centres du langage ».

L'intensité et le rôle de ces mécanismes sont d'autant plus complexes dans le cas de la récupération de l'aphasie (par rapport à la récupération de la motricité), que l'organisation pré-existante du langage est très variable d'un individu à un autre et dépendrait également de la dominance hémisphérique.

De plus, ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs, mais peuvent répondre à un ordre hiérarchique dans la récupération^{114-115,133}.

3.1.3.1. Le recrutement de l'hémisphère gauche dans la récupération aphasie

Il est largement prouvé que les zones périlésionnelles de l'hémisphère gauche acquièrent ou réacquièrent les compétences linguistiques dans des semaines ou des mois

après la lésion. Les études montrent que l'amélioration de la récupération du langage spontané est associée à une plus grande activation des structures de l'hémisphère gauche chez les patients aphasiques fluents et non fluents¹³³.

Les données indiquent que les lésions unilatérales de l'hémisphère gauche peuvent conduire à une désinhibition corticale des aires corticales ipsilésionnelles et des zones homotypiques contralésionnelles connectées via le corps calleux, qui peut faciliter l'activation de ces zones lors des tâches linguistiques. La plasticité dépendante de l'usage, facilitée par la désinhibition ipsilésionnelle, peut ainsi favoriser le recrutement et la réorganisation fonctionnelle des régions périlésionnelles de l'hémisphère gauche pour soutenir le traitement du langage¹³³.

Les résultats de CAO et al. (1999)¹³⁴, indiquent que le rétablissement des réseaux linguistiques de l'hémisphère gauche est associée à une meilleure récupération et qu'elle est inversement proportionnelle à l'activité des aires compensatoires ou recrutés dans l'hémisphère droit. L'échec de la restitution de la fonction du langage dans l'hémisphère gauche conduit à des activations essentiellement dans l'hémisphère droit chez certains sujets. Toutefois, une meilleure récupération du langage, au moins pour le traitement lexico-sémantique, a été observée chez les patients qui avaient un recrutement bilatéral plutôt qu'une activation localisée principalement à droite.

De même, HEISS et al. (1999)¹³⁵, ont fait une étude avec la tomographie d'émission de positons chez 23 patients aphasiques à 2 et 8 semaines post-AVC. Les patients ont été classés selon le site de la lésion (frontal (n=7); sous-cortical (n=9) et temporal (n=7). Voir la Figure 27.

A 2 semaines post-AVC, les chercheurs ont trouvé des différences seulement dans la performance des groupes sous-cortical et temporal, mais après ils ont montré des degrés de récupération différents. Les groupes sous-cortical et frontal ont considérablement amélioré leur performance (mesurée par le Aachen Aphasia Test Battery). A 2 semaines, ils activaient le gyrus frontal inférieur et le gyrus temporal supérieur droits, mais, à 8 semaines, ils avaient retrouvé l'activation du gyrus temporal supérieur gauche. Le groupe temporal montrait une amélioration seulement dans la compréhension des mots. Au début, ils activaient la zone de Broca gauche et les aires motrices supplémentaires. A 8 semaines, le gyrus precentral de manière bilatérale ainsi que le gyrus temporal supérieur droit, mais l'activation du gyrus temporal supérieur gauche était absente. Ces patterns d'activation différentiels suggèrent qu'il y a un ordre hiérarchique au sein du réseau, et que, concernant l'efficacité de la récupération de

l'aphasie, les zones droites contribuent principalement quand les régions gauches sont détruites.

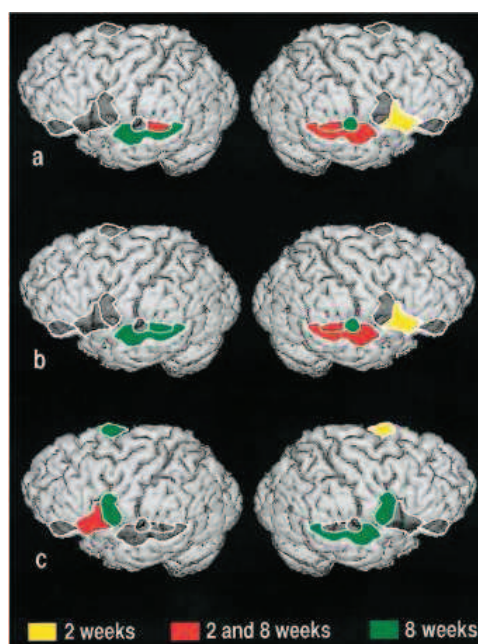


Figure 27 : Activations significatives avec la tomographie d'émission de positons, chez les patients aphasiques à 2 et 8 semaines, pour les groupes : (A) sous-cortical (B) frontal et (C) temporal. Voir le texte qui suit (HEISS et al. (1999))¹³⁵.

3.1.3.2. Le rôle bénéfique ou délétère de l'hémisphère droit dans la récupération aphasie

La prise en charge par l'hémisphère sain lors des modifications après un AVC est indéniable mais elle aurait un effet variable sur la récupération (positif ou négatif) selon la localisation de la lésion, l'organisation pré-existante du langage chez chaque patient, le délai post-AVC et la modalité de langage étudiée¹³⁶⁻¹³⁸.

Selon certaines études, l'hémisphère droit joue un rôle bénéfique dans la récupération du langage post-AVC¹³⁹⁻¹⁴², tandis que d'autres études suggèrent que l'activation de l'hémisphère droit est un reflet de l'inefficacité des mécanismes du traitement du langage, qui peuvent être préjudiciables pour la récupération de l'aphasie.

Il a été proposé que les régions de l'hémisphère droit qui sont homotypiques aux structures périsylviennes de l'hémisphère gauche ont la capacité de traiter le langage, mais qu'elles sont habituellement masquées par l'inhibition inter-hémisphérique transcallosale de l'hémisphère gauche dominant¹³³. L'importance de la participation de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie est mise en évidence dans l'étude

de SAUR et al. (2006)¹⁴³. Ils ont étudié la performance de 14 patients avec un AIC sylvien gauche, dans une tâche de compréhension en IRMf, à 3 points temporels : 2 jours, 2 semaines et 10 mois post-AVC. L'apparition d'activations droites dans la région homologue de Broca et l'insula se faisait à partir du deuxième point temporel. A 10 mois, il existait une diminution de l'activation des régions homologues droites. Les chercheurs ont trouvé une corrélation positive entre l'amélioration des performances entre les points temporels 1 et 2 et le recrutement de la région homologue de Broca à droite incluant le cortex insulaire. Ces résultats suggéraient que le recrutement des régions droites à ce stade était associé à une meilleure récupération. Cependant, il n'y avait pas de corrélation significative entre l'amélioration des performances et l'activation droite au 3^{ème} point temporel (Figure 28).

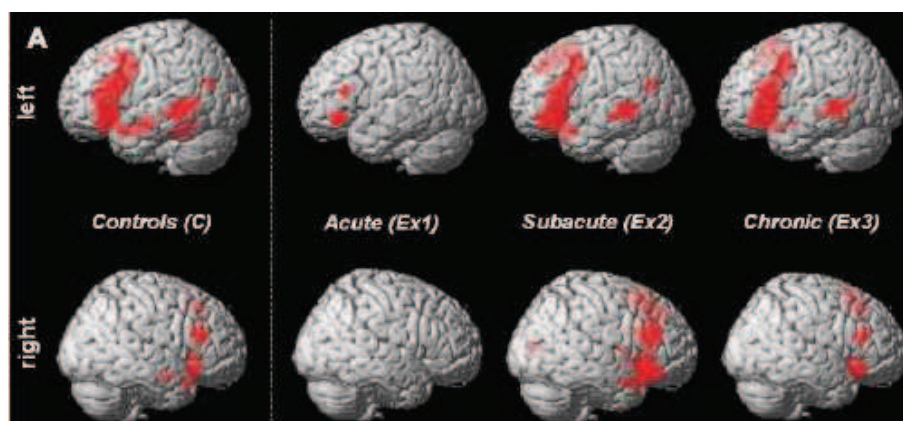


Figure 28 : Les trois phases de la réorganisation du langage. Activation dans les sujets sains (n=14) et les patients aphasiques (N=14) dans la phase aiguë (2 jours), subaiguë (2 semaines) et chronique (10 mois) après un AVC. L'hémisphère gauche est dans la rangée supérieure. Clusters significatifs à $p < 0.05$ (corrigé pour comparaisons multiples) (SAUR et al. (2006))¹⁴³.

Les données ont rapporté que l'activation de l'hémisphère droit était corrélée aussi à l'amélioration de la performance en réponse à l'entraînement de la compréhension du langage. MUSSO et al. (1999)¹³⁹, ont évalué 4 patients chroniques atteints d'aphasie de Wernicke post un AVC temporo-pariétal. L'entraînement était composé de 11 séances de ~ 8 minutes, réalisées entre 12 scans de tomographie d'émission de positons. Il a été rapporté une amélioration significative de la performance chez tous les patients. Les régions qui corrôlaient mieux avec l'amélioration de la compréhension verbale, mesurée

par le Token Test, étaient la partie postérieure du gyrus temporal supérieur droit et le precuneus gauche.

Les études suggèrent que la participation de l'hémisphère droit est plus importante quand une lésion a détruit un centre de langage localisé à gauche. WEILLER et al. (1995)¹⁴⁴, ont étudié l'activation cérébrale de 6 patients ayant bien récupéré d'une aphasie de Wernicke (atteinte temporale gauche). Ils décrivaient une activation des régions homologues de Wernicke et Broca à droite lors de tâche de répétition et de fluence verbale, alors que la région de Wernicke détruite par l'infarctus ne s'activait pas. Les chercheurs ont suggéré que la redistribution bilatérale de l'activation était le mécanisme central de la réorganisation fonctionnelle du langage post-AVC. Cependant, les patients montraient également une activation importante de l'aire de Broca à gauche, ce qui rendait difficile l'attribution de la récupération à l'hémisphère droit seulement.

Les données suggèrent que la participation de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie ne serait pas forcément suffisante pour une récupération complète à terme, car le potentiel compensatoire de l'hémisphère droit semble être moins efficace que celui de l'hémisphère gauche. Alors, la réintégration de régions critiques de l'hémisphère gauche dans le réseau fonctionnel serait cruciale.

Bien qu'ils existent des études que soulignent la participation de l'hémisphère droit dans la récupération, d'autres montrent que l'activation de l'hémisphère droit pourrait « inhiber » la reprise de fonction de l'hémisphère lésé. Ce type de participation était considérée « maladaptative ».

WINHUISEN et al. (2007)¹⁴⁵, ont réalisé chez 11 patients aphasiques, une étude multimodale en TEP et en rTMS à 10 jours et 8 semaines post AIC. La rTMS était appliquée sur la région de Broca gauche ou homologue droite identifiée par le TEP. Cette étude montrait que chez tous les patients il y avait une activation bilatérale de la région de Broca. L'activation de Broca gauche était essentielle dans les performances aux tests de langage, mais pour la région homotypique droite, seuls 4 patients avaient une prise en charge de l'hémisphère droit bénéfique sur les performances de langage.

En outre, NAESER et al. (2005)¹⁴⁶, ont fait 10 séances d'inhibition de « l'aire de Broca droite » avec rTMS, chez une patiente aphasique chronique, qui n'avait pas de thérapie d'orthophonie. Après le traitement, elle montrait une amélioration spécialement dans la performance de dénomination. TURKELTAUB et al. (2011)¹⁴⁷, ont montré aussi que 10 séances d'inhibition de « l'aire de Broca droite » avec rTMS, chez une patiente aphasique chronique, produisait une amélioration de la dénomination, effet qui

était encore présente à 2 mois post traitement. Cependant, 3 mois après le traitement par rTMS, cette patiente a eu un AVC dans les aires fronto-temporales droites. Cela a aggravé son aphasie et a renversé l'effet sur la fluence et la dénomination atteint après le traitement par la rTMS. Cet effet paradoxal suggère que l'implication de certaines zones de l'hémisphère droit peuvent soutenir la récupération, tandis que d'autres interfèrent.

A partir de ces études, il est difficile d'extraire une conclusion définitive, principalement car elles concernent de petits nombres de patients (< 14), peu sévères et ayant bien récupérés d'emblée puisque les tâches nécessaires à l'étude d'activation devaient être réalisables, et dont la récupération de l'aphasie était définie le plus souvent sur un seul aspect du langage (compréhension, dénomination) et non sur une évaluation globale des performances. En plus d'améliorer ces aspects, il serait intéressant aussi de bien trier les patients selon la localisation et la taille de leurs lésions, afin de faciliter l'analyse des activations compensatoires.

3.1.3.3. Le modèle hiérarchique dans la récupération de l'aphasie

Certaines données ont suggéré l'existence d'une hiérarchie dans la récupération de l'aphasie, qui limite le potentiel compensatoire de l'hémisphère non dominant¹¹⁵. Selon ce modèle hiérarchique, lorsque les lésions de l'hémisphère gauche sont très petites ou n'affectent pas les centres critiques du langage, on peut attendre une récupération complète ou quasi-complète, par la restauration de la structure normale de l'activation des réseaux linguistiques de l'hémisphère gauche. Lorsque les lésions des centres du langage de l'hémisphère gauche sont plus importantes, les régions périlésionnelles de l'hémisphère gauche peuvent être recrutés pour soutenir la fonction du langage, ce qui conduit souvent à une bonne récupération. Toutefois, lorsque les réseaux de l'hémisphère gauche sont plus affectés, l'hémisphère droit semble être capable d'assumer certaines fonctions du langage¹³³. En bref, le modèle hiérarchique pour une récupération efficace de l'aphasie peut être résumée comme suit¹³³ :

- La meilleure récupération est atteinte lorsque les réseaux linguistiques de l'hémisphère gauche récupèrent une fonction normale.
- Une bonne récupération est atteinte lorsque les zones périlésionnelles de l'hémisphère gauche compensent les dommages de l'hémisphère gauche.
- Une récupération limitée est atteinte lorsque l'hémisphère droit est recruté inefficacement pour des tâches langagières.

3.1.4. Les structures critiques corticales

L'aphasie est due à des lésions sur des aires spécifiques du cerveau, en règle générale appartenant au réseau périsylvien gauche, comprenant le gyrus Frontal Inférieur (IFG), le gyrus Frontal Moyen (MFG), le gyrus angulaire (AG), le gyrus Supramarginal (SMG), le gyrus Temporal Supérieur (STG), le gyrus Temporal Moyen (MTG), le gyrus Temporal Inférieur (ITG) et l'aire motrice supplémentaire (SMA)¹⁴⁸. Les lésions sur le STG, le MTG, le SMG, l'AG et la substance blanche sous-corticale, donnent les déficits plus sévères¹¹⁰.

La localisation des régions du langage et ses différentes fonctions dans l'hémisphère gauche sont présentées dans la Figure 28.

Le déficit langagier peut être dû à deux mécanismes fondamentaux: le dysfonctionnement cortical local au site de la lésion et un dysfonctionnement cortical à distance en raison à la perturbation du transfert d'information à travers des voies (les faisceaux de substance blanche) reliant différentes régions interconnectées¹⁵⁰. Si les aires corticales semblent jouer un rôle déterminant dans la plasticité cérébrale, il n'en reste pas moins que si les voies de conduction (les axones-faisceaux de substance blanche) qui drainent les informations d'une région à l'autre du cerveau sont partiellement ou complètement interrompues, la récupération devrait être compromise. Dans le cas du langage, trois faisceaux ont été impliqués dans l'organisation et la connexion des différentes aires corticales⁵⁷. Le premier est le faisceau Arqué qui est un faisceau reliant l'aire de Wernicke (temporale) à l'aire de Broca (frontale) avec une ramification au niveau pariétal. Les deux autres sont des voies dites « ventrales » : le faisceau Fronto-Occipital Inférieur (connexion fronto-occipitale) et l'Unciné (connexion entre le lobe temporal et frontal). Je vais développer dans le paragraphe suivant l'anatomie de la voie dorsale et ventrale, ainsi qu'une revue de la littérature sur la valeur pronostique de l'atteinte de ces faisceaux.

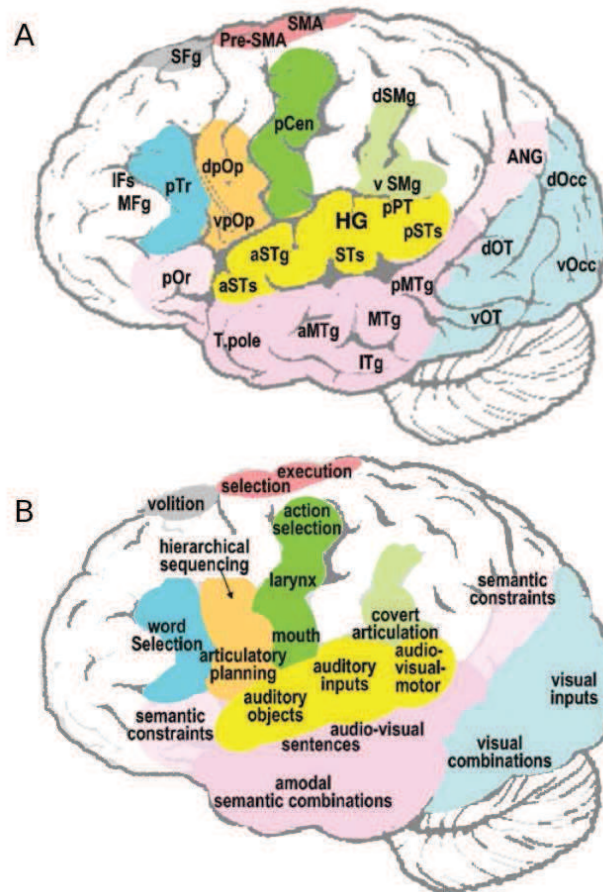


Figure 28 : Les aires du langage (PRICE (2010). Modifié)¹⁴⁹.

A. Noms et localisation des régions du langage sur l'hémisphère gauche.

vOCC/dOCC : Occipital ventral et dorsal.

vOT/dOT : Occipito-Temporal ventral et dorsal.

aMTg/pMTg : Gyrus Temporal Moyen antérieur et postérieur.

ITg : Gyrus Temporal Inférieur.

T.pole : Pole Temporal.

HG : Gyrus de Heschl.

STg : Gyrus Temporal Supérieur.

aSTs/pSTs : Scissure Temporale Supérieure antérieure et postérieure.

pPT : Planum Temporal postérieur

vSMg/dSMg : Gyrus Supramarginal ventral et dorsal.

ANG : Gyrus Angulaire.

pCen : Gyrus Precentral.

SMA : Aire Motrice Supplémentaire.

SFg : Gyrus Frontal Supérieur.

IFs : Scissure Frontale Inférieure.

MFg : Gyrus Frontal Moyen.

pOr : Pars Orbitalis.

pTr : Pars Triangularis.

vpOp/dp/Op : Pars Opercularis ventrale et dorsale.

B. Localisation des différentes fonctions du langage dans l'hémisphère gauche.

3.2. Les faisceaux du langage : anatomie et fonction

Le terme déconnexion est généralement utilisé pour indiquer des syndromes classiques produits par la lésion des connexions de substance blanche (les faisceaux), ce qui conduit à un dysfonctionnement des capacités cognitives supérieures.

Les fonctions cognitives supérieures, contrairement aux mouvements et perceptions, ne sont pas localisées dans des régions spécifiques, mais elles émergent des connexions associatives reliant les zones où les images motrices et sensorielles résident¹⁵¹.

La fonction combinée des faisceaux de substance blanche est de relier réciproquement des centres de substance grise, en établissant ainsi temporellement et spatialement des réseaux définis qui déterminent la fonction. La substance blanche fournit le cadre pour la communication dans un système reposant sur la substance grise.

Il y a deux voies qui participent dans le traitement du langage¹⁵² ; la voie dorsale et la voie ventrale. Cette division est dérivée des recherches sur la vision, où les flux fonctionnels de traitement ont été différenciés aussi dans des voies dorsale et ventrale¹⁵³.

Traditionnellement, la voie dorsale a été considérée comme la voie principale du langage, mais les résultats de SAUR et al. (2008)¹⁵⁴, montrent qu'elle se limite principalement à la cartographie sensori-motrice du son vers l'articulation, tandis que le traitement linguistique des sons vers leur significativité requiert une interaction temporo-frontale transmise via la voie ventrale. La voie dorsale a une dominance gauche, et la ventrale est plus bilatérale¹⁵⁵.

3.2.1. La Voie Dorsale

Les faisceaux de fibres du langage de la voie dorsale courent au-dessus de la partie horizontale de la scissure de Sylvius, reliant ainsi le lobe frontal avec les lobes pariétal et le temporal, en passant par la substance blanche au-dessus du cortex insulaire¹⁵³.

La voie dorsale va dès le cortex Pré-moteur Ventrolatéral (vPMC) (y compris le gyrus Frontal Inférieur-Pars Opercularis. IFG-Op), via le faisceau Arqué (AF) ou le faisceau Longitudinal Supérieur (SLF), vers le gyrus Supramarginal (SMG) et le gyrus temporal supérieur (STG)^{152,156}.

3.2.1.1. *Le faisceau Arqué*

Le faisceau Arqué (AF) est la voie de substance blanche associée au langage la plus connue. Il relie l'aire du langage expressif frontal (l'aire de Broca) avec l'aire linguistiques réceptives temporo-parietal postérieur (l'aire de Wernicke). L'AF est généralement considéré comme une subdivision (partie III) du faisceau longitudinal supérieur (SLF)¹¹⁴ (Figure 29). L'AF appartient au noyau périssylvien du circuit langagier¹⁵¹ et est composé d'un groupe de fibres profondes de substance blanche, dans les régions temporales, pariétales et frontales situées autour de la scissure de Sylvius (sillon latéral) de chaque hémisphère. La plupart de études rapportent que l'AF connecte l'aire de Brodmann (BA) 44 avec le STG postérieur¹⁵³, cependant les données de BERNAL et al. (2010)¹⁵⁷, suggèrent que l'extrémité rostrale de l'AF réside principalement dans le cortex prémoteur (BA 6).

L'AF gauche est impliqué principalement dans la phonologie, l'articulation, la syntaxe¹⁵⁸ et les praxies¹⁵⁹. Dans la production et la compréhension du langage, le traitement phonologique dépend de l'AF gauche¹⁵⁸. L'AF droit est impliqué dans le traitement visuo-spatial¹⁶⁰⁻¹⁶¹ et certains aspects du langage, tels que la prosodie et la sémantique¹⁶².

Les données montrent que les lésions de l'AF gauche produisent l'aphasie de conduction¹⁶³⁻¹⁶⁴, donc la perte d'intégrité de l'AF a été corrélée avec une diminution de la capacité de répétition¹¹⁴. BREIER et al. (2008)¹¹⁴, ont étudié 20 patients aphasiques chroniques. L'analyse d'une ROI de l'AF a révélé une corrélation significative entre les valeurs de FA et les scores de répétition ($F [1,18] 10.64$; $p < 0.004$) de la Western Aphasia Battery.

Même si les lésions de l'AF ont été principalement associées aux déficits de répétition, d'autres données suggèrent que l'intégrité de l'AF est la plus prédictive et informative de l'efficacité globale du langage chez les patients ayant une aphasie post-AVC¹⁶⁵. En effet, le nombre de fibres de l'AF gauche sert à évaluer et prédire l'évolution de l'aphasie¹⁶⁶. L'étude rétrospective par tractographie déterministe de HOSOMI et al. (2009)¹⁶⁶, montre que dans 6 patients aphasiques, le nombre de fibres reconstruites à 48 heures post-AVC était significativement plus bas dans l'AF gauche, par rapport au groupe des non-aphasiques ($n=7$) ($p=0.015$) et aux sujets sains ($n=10$) ($p=0.005$). En plus, l'asymétrie du nombre de fibres de l'AF (gauche/droite) était corrélée avec les déficits de langage qui avaient patients à la fin de la prise en charge, avec une sensibilité de 0.83 et une spécificité de 0.86.

L'AF gauche est fondamental pour le langage, mais l'AF droite semble aussi être impliqué dans la récupération de l'aphasie. SCHLAUG et al. (2009)¹⁶⁷, avec la tractographie déterministe, ont trouvé chez 6 patients aphasiques chroniques une augmentation significative du nombre de fibres et du volume de l'AF droit ($p=0.04$), après une thérapie d'orthophonie d'intonation mélodique. Les résultats montraient une tendance de corrélation entre le remodelage de l'AF droit et l'amélioration de la performance du discours narratif des patients, cependant celle-ci n'était pas significative.

L'AF est l'un des faisceaux qui semble être impliqué dans de nombreuses modalités du langage, donc il est capable d'apporter une vision globale de l'atteinte du langage chez les patients aphasiques.

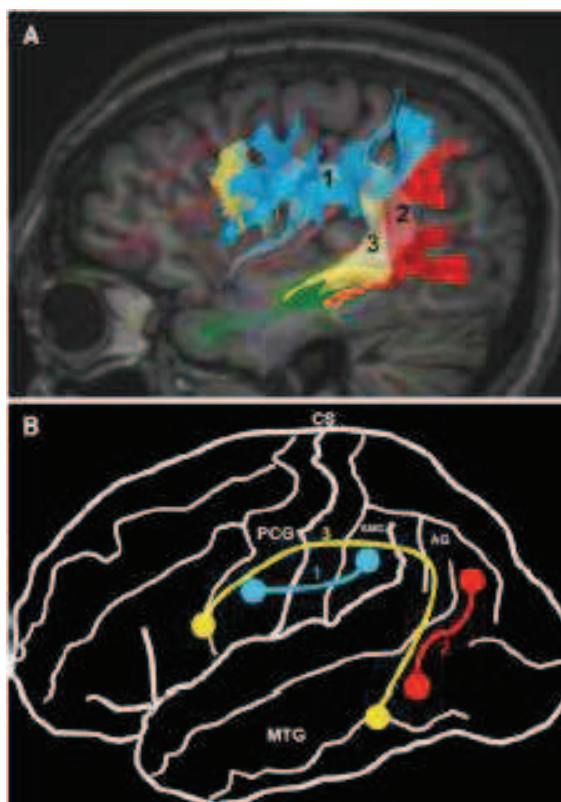


Figure 29 : Le faisceau longitudinal supérieur (SLF). A. Tractographie SLF. B. Représentation schématique du SLF. (1) segment antérieur du SLF (Turquoise), (2) segment postérieur du SLF (Rouge); (3) Faisceau Arqué (Jaune). AG gyrus angulaire; CS sillon central; PCG gyrus precentral; MTG gyrus temporal moyen; SMG gyrus supramarginal; STG gyrus temporal supérieur (MARTINO et al. (2013))¹⁶⁸.

3.2.1.2. *Le faisceau Longitudinal Supérieur*

Au début, le faisceau Longitudinal Supérieur (SLF) et l'AF avaient été considérés comme un seul faisceau, qui reliait les régions frontales et pariétales. Des recherches chez le singe ont montré que ce grand faisceau avait 4 composantes¹⁶⁹. Cependant, chez l'homme, certains auteurs proposent plutôt une répartition en 3¹⁶⁸ qu'en 4 composants¹⁷⁰.

MARTINO et al. (2013)¹⁶⁸, suggèrent que le SLF est composé par trois segments: (SLF I) le segment antérieur, reliant le gyrus supramarginal avec le gyrus precentral, (SLF II) le segment postérieur, reliant la partie postérieure du gyrus temporal moyen avec le gyrus angulaire, et (SLF III) le segment long ou Faisceau Arqué, qui relie le gyrus temporal moyen et inférieur avec le gyrus precentral et la partie postérieure du gyrus frontal inférieur et moyen (Figure 29). L'étude de MAKRIS et al. (2005),¹⁷⁰ propose que le SLF a une partie supplémentaire (SLF IV) , car il considère aussi une partie qui relie les zones frontales supérieures et operculaires avec le lobe pariétal supérieur.

L'AF constitue la majeure partie de la voie dorsale. Même si l'AF inclue une composante du SLF (le SLF III), certains auteurs confondent l'AF avec le SLF^{157,168}.

Les données montrent que le SLF participe à la régulation du comportement moteur, particulièrement dans les tâches associatives basées sur des règles conditionnelles, à la mémoire de travail et à l'attention visuo-spatiale. Ainsi il a été associé à l'information somatosensorielle des actions oro-faciales et manuelles¹⁷⁰.

Il semble que les fonctions de l'AF et du SLF soient très similaires, et c'est pourquoi ils sont confondus. Il faudra faire des études orientées à élucider les différences fonctionnelles et à identifier leurs contributions individuelles dans la performance du langage.

3.2.2. **La Voie Ventrale**

La voie ventrale court au-dessous de la partie horizontale de la scissure sylvienne, reliant le lobe frontal avec les lobes temporal et occipital. Elle va dès le cortex préfrontal ventrolatéral (y compris le gyrus Frontal Inférieur-Pars Triangularis. IFG-Tri) via la Capsule Extrême, vers le lobe occipital et temporal moyen. Cette voie est considérée importante pour le traitement linguistique du son vers le signification des mots^{152,156}.

3.2.2.1. Le faisceau Fronto-Occipital Inférieur

Le faisceau Fronto-Occipital Inférieur (IFOF) est sans doute le seul lien direct du cerveau humain entre les cortex occipital et frontal (Voir la Figure 30).

Dans une étude anatomique, MARTINO et al. (2010)¹⁷¹, ont identifié deux composantes différentes de l'IFOF :

- Une partie superficielle et dorsale, qui relie le lobe frontal avec le lobe pariétal supérieure et la partie postérieure du gyrus occipital supérieur et moyen.
- Une partie profonde et ventrale, qui relie le lobe frontal avec la partie postérieure du gyrus occipital inférieur et la région temporo-basale postérieure.

D'autres données montrent aussi que l'IFOF passe à travers l'étranglement de la capsule externe/extrême plus au-dessus de l'UF¹⁵³.

Les études suggèrent que l'IFOF a un rôle fonctionnel dans le système sémantique, car il est principalement liée à deux zones impliquées dans celui-là : le cortex extrastrié associatif occipital et la région temporo-basale. D'autres études montrent que la stimulation électrique de l'IFOF induit des paraphrasies sémantiques. Par conséquent, l'IFOF peut être une voie sous-corticale importante qui sous-tend le système sémantique. Ce faisceau a été également impliqué dans la lecture, l'écriture, l'attention et le traitement visuel^{113,171}.

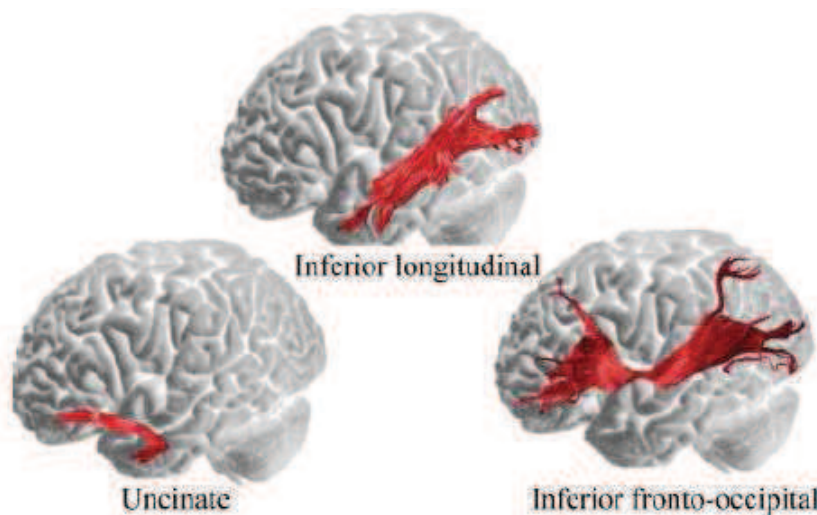


Figure 30 : Les faisceaux de la voie dorsale (CATANI et al. (2005). Modifié)¹¹³.

3.2.2.2. Le faisceau Unciné

Le faisceau Unciné (UF) est une importante voie de substance blanche reliant le lobe temporal antérieur avec le cortex orbitofrontal médial et latéral¹⁵¹. Voir la Figure 30.

Les fibres temporales sont médiales et antérieures aux fibres du faisceau Longitudinal Inférieur. L'UF entre dans la capsule extrême et ses fibres se courbent médialement dedans l'insula et latéralement vers le noyau lenticulaire.

Il a été suggéré que l'UF peut offrir une deuxième voie de communication entre les régions linguistiques frontales et temporales^{113,171} spécifiquement liées à l'analyse sémantique, y compris la dénomination.

L'UF peut jouer un rôle important dans la recherche des mots, les associations sémantiques, et des aspects de dénomination^{113,164} qui nécessitent des liens entre des aires temporelles et frontales du réseau du langage (par exemple, pour la désignation des actions)¹⁵¹. Cependant, BREIER et al. (2008)¹¹⁴, n'ont pas trouvé une relation entre la lésion de l'UF et les scores de répétition et de compréhension de 20 patients aphasiques chroniques.

Bien que sa fonction n'est pas complètement élucidée, quelques chercheurs pensent que l'UF appartient aussi au système limbique, une structure essentielle dans l'émotion et la mémoire, avec un rôle possible dans la formation et la recherche de la mémoire épisodique¹⁷². En effet, l'étude de MABBOTT et al. (2009)¹⁷², montrent qu'il y a une association entre l'UF et la mémoire verbale-auditive chez les enfants et les adolescents.

Des études avec la DTI montrent que les valeurs de FA de l'UF sont nettement inférieures dans des déficiences cognitives légères et dans des démences sémantiques¹⁷².

3.2.2.3. *Le faisceau Longitudinal Inférieur*

Le faisceau Longitudinal Inférieur (ILF) relie la partie ventrale du lobe temporal avec le cortex occipital et pariétal chez le singe. Chez l'homme, une composante latérale a été décrite, qui relie le pôle temporal avec le cortex occipital. Ainsi, une composante médiale a été délimitée en reliant la partie antérieure du gyrus Fusiforme avec le cortex occipital. D'autres auteurs ont également décrit un lien entre le STG / STS postérieur et le sillon pariétal inférieur¹⁵³. (Figure 30).

L'ILF transporte l'information visuelle des zones occipitales au lobe temporal et il est susceptible de jouer un rôle important dans la reconnaissance visuelle d'objets, en reliant les représentations des objets à leurs étiquettes lexicales¹⁵¹.

3.3. Pronostic de l'aphasie selon l'atteinte de la substance blanche

Le faisceau Arqué (AF) est le faisceau de substance blanche le plus étudié dans les recherches avec tenseur de diffusion. Les études se centrent surtout sur les propriétés de ce faisceau en tant que marqueur des déficits et de récupération de l'aphasie. En plus, il semble que le degré d'intégrité de l'AF (fraction d'anisotropie (FA) ou le nombre de fibres reconstruites par la tractographie) est le marqueur qui corrèle le mieux avec la performance soit de production soit de compréhension du langage.

Tout d'abord, les données montrent que, après un AVC, il y a une perte d'asymétrie entre l'AF droit et gauche, et que cette mesure est un des premiers paramètres qui peut être utilisé pour évaluer le degré d'intégrité de l'AF. ZHANG et al. (2010)¹⁶³, montrent que les valeurs de FA de l'AF gauche des sujets sains étaient plus hautes que celles de l'AF droit ($p < 0.05$). Cette situation était inversée chez les patients avec une aphasie de conduction, où les valeurs de FA de l'AF gauche étaient plus basses que celles de l'AF droit ($p < 0.05$). Les valeurs de FA de l'AF gauche des sujets sains étaient plus hautes que celles des patients aphasiques ($p < 0.05$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs de FA de l'AF droit des sujets sains et des patients aphasiques.

L'étude de l'intégrité des faisceaux sert aussi à différencier le degré d'atteinte fonctionnelle des sujets victimes d'un AVC. L'étude de HOSOMI et al. (2009)¹⁶⁶, montre que le nombre de fibres de l'AF reconstruites par tractographie, à 48 heures post-AVC, montrait déjà des différences significatives entre un groupe des patients aphasiques ($n=6$) et les non-aphasiques ($n=7$) ($p=0.015$) ou les sujets sains ($n=10$) ($p=0.005$). En effet, la reconstruction de fibres de l'AF dans la phase aiguë post-AVC, peut servir aussi à différencier l'atteinte des patients en fonction de leur performance de langage. KIM et al. (2013)²², ont trouvé que, à 30 jours post-AVC, le groupe de patients avec une bonne préservation de l'AF gauche avaient une meilleure fonction du langage (évaluée par la Korean Western Aphasia Battery), que les patients avec une lésion complète de ce faisceau ($p < 0.05$). Après, à 6 mois post-AVC, les scores de langage des patients avec préservation totale et partielle des fibres de l'AF étaient significativement plus hauts que celui des patients avec une destruction totale du faisceau ($p < 0.05$). Ceci suggère aussi que les patients avec des lésions partielles peuvent atteindre une bonne performance de langage à 6 mois post-AVC, même si à 3 mois leurs scores de langage n'étaient pas si différents de ceux des patients avec des lésions totales de l'AF. De cette

façon, le degré d'intégrité du faisceau peut servir à prédire les déficits à long terme, comme ont montré HOSOMI et al. (2009)¹⁶⁶, qui ont trouvé que l'asymétrie du nombre de fibres de l'AF (plus bas dans le faisceau à gauche), mesurée à 48 heures post-AVC, était corrélée avec les déficits de langage à la fin de la prise en charge des patients (30 jours en moyenne), avec une sensibilité de 0.83 et un spécificité de 0.86.

Quelques études analysent le changement du degré d'intégrité des faisceaux après une thérapie, mais même si les données montrent une amélioration de la performance du langage après la thérapie, qui corrèle avec la restructuration de l'AF post-AVC, les résultats sont différents selon le type d'intervention. BREIER et al. (2011)¹⁷³, ont trouvé, chez un patient aphasique chronique, une amélioration de la performance globale du langage après 3 semaines de thérapie par contrainte induite du langage, ce qui produisait une augmentation des valeurs de FA de l'AF gauche après le traitement, bien que celles-ci soient restées plus basses que celles des témoins. Cependant, les valeurs de FA de l'AF droit sont restées stables après le traitement. Par contre, SCHLAUG et al. (2009)¹⁶⁷, montrent que, après 75 séances de traitement intensif d'intonation mélodique, il y avait une augmentation significative du nombre de fibres et du volume de l'AF droit ($p=0.04$) chez 6 patients aphasiques chroniques. Cependant, celle-ci ne corrélait pas de façon significative avec l'amélioration du discours narratif des patients.

Les études de BREIER et al. (2011)¹⁷³ et de SCHLAUG et al. (2009)¹⁶⁷, ne sont pas comparables. Les deux études décrivent une restructuration des fibres l'AF du coté droit ou gauche, après la thérapie, en suggérant que la récupération de la fonction n'est pas seulement due à la réorganisation de l'activation cérébrale, sinon qu'elle répond aussi à la restructuration des faisceaux lésés et que ce phénomène peut être induit par la thérapie du langage. Cependant, bien que l'amélioration de l'intégrité structurelle de l'AF semble être associée positivement à l'évolution des patients, EPSTEIN-PETERSON et al. (2012)¹⁷⁴, ont documenté un cas d'un patient qui avait une répétition normale en dépit d'une grave lésion de l'AF gauche.

L'analyse de l'intégrité des faisceaux est utilisée aussi pour les corrélations antomo-cliniques sur les aphasies de types Broca et Wernicke. En effet, SONG et al. (2011)¹⁷⁵, montrent que les patients avec une aphasie de Broca avaient une lésion de l'aire de Broca et du segment antérieur de l'AF gauche. Ainsi, les patients avec une aphasie de Wernicke avaient des une lésion de l'aire de Wernicke et du segment postérieur de l'AF

gauche. Cette étude suggère que ces aphasies ne résultent pas seulement des dommages de la substance grise.

Les données de la DTI servent aussi à évaluer comment les faisceaux de substance blanche contribuent à la production et à la compréhension du langage. Avec cet objectif, les chercheurs d'habitude analysent quelques faisceaux de la voie dorsale et ventrale, afin de déterminer leur fonction prédominante. MARCHINA et al. (2011)¹⁶⁵, ont trouvé que seule la charge de lésion de l'AF (l'overlap entre la lésion et le faisceau) était prédictive du nombre des mots par minute (r^2 partiel : 0.175 ; $p=0.030$), du nombre d'unités d'information correctes dans le discours spontané (r^2 partiel : 0.336 ; $p=0.002$), ainsi que de l'efficacité globale du langage (r^2 partiel : 0.450 ; $p<0.001$) et de l'habilité de dénomination (r^2 partiel : 0.159 ; $p=0.039$) (mesurées par le Boston Naming Test). La charge de la lésion du faisceau Unciné et de la capsule extrême, ainsi que le volume de la lésion pris isolément n'étaient pas prédictifs de la performance. Cependant, d'autres chercheurs ont réussi à trouver une corrélation entre la fonction du langage et l'intégrité de la voie ventrale.

Avec l'analyse voxel à voxel, ROLHEISER et al. (2011)¹⁵⁸, ont montré que le traitement phonologique dépendait essentiellement de l'AF (r^2 partiel : 0.57 ; $p=0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.56 ; $p<0.001$ pour la production du langage). Par contre, les tâches sémantiques dépendaient essentiellement de la capsule extrême (r^2 partiel : 0.59 ; $p<0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.43 ; $p=0.049$ pour la production du langage). Les deux voies étaient importantes pour la syntaxe (r^2 partiel : 0.58 ; $p<0.001$ et 0.64 ; $p<0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.44 ; $p<0.001$ et 0.51 ; $p<0.001$, pour la production du langage) et la morphologie (r^2 partiel : 0.58 ; $p<0.001$, pour la compréhension et r^2 : 0.74 ; $p<0.001$ et 0.59 ; $p<0.001$, pour la production du langage). Enfin, il semble que les deux voies puissent être impliquées dans deux fonctions essentielles du langage : la répétition et la compréhension. Les données de KÜMMERER et al. (2013)¹⁷⁶, montraient que, même si le volume de la lésion de la voie dorsale avait une corrélation négative avec les score de répétition (r : -0.45 ; $p<0.01$) et celui de la voie ventrale avec le score de compréhension (r : -0.49 ; $p<0.01$), la répétition a été associée à une atteinte de la voie dorsale de 27% et de la voie ventrale de 5%. En revanche, pour la compréhension, il y avait une atteinte de la voie ventrale de 39%, mais seulement de 10% de la voie dorsale. Ces résultats suggèrent que, après une lésion d'une voie du langage, l'autre pourrait substituer en partie la fonction perdue. Cette particularité offre un substrat anatomique qui peut aider à la réorganisation de la

fonction du langage après une lésion, tel comme on peut voir dans l'étude de cas de EPSTEIN-PETERSON et al. (2012)¹⁷⁴, sur le patient qui avait une bonne fonction de répétition, malgré sa lésion sévère de l'AF gauche.

Cette revue montre qu'il manque encore des études qui analysent l'intégrité des autres faisceaux du langage, différents de l'AF. En plus, il n'y a pas assez d'études longitudinales qui évaluent l'utilisation des mesures de l'intégrité de la substance blanche pour la prédiction des déficits à long terme, et la plupart ont été faits avec des cohortes des patients trop petites pour pouvoir arriver à des conclusions définitives. En outre, le fait que les données suggèrent que les voies du langage (ventrale et dorsale) sont plutôt «multimodales» et qu'elles ne soutiennent pas exclusivement un seul type de fonction du langage, conduit à évaluer l'utilisation des score de langage global en corrélation avec le degré d'intégrité des fibres après une lésion, afin de trouver un marqueur plus simple, mais à la fois plus complet et utilisable dans la routine clinique, pour prédire la récupération de l'aphasie à long terme.

Dans le Tableau 5, il y a une revue des articles portants principalement sur l'étude de l'intégrité des faisceaux de langage post-AVC.

Tableau 5: Etudes sur l'intégrité des faisceaux de langage post-AVC

Auteur	Sujets	Objectifs	Résultats
BREIER et al. (2008) AJNR ¹¹⁴	• 20 patients aphasiques post-AVC gauche • Délai moyen post-AVC: 22 mois • Age moy: 58 ans	Déterminer si les lésions gauches du SLF et de l'AF sont associées aux déficits de répétition, alors que des lésions de l'UF sont associées aux déficits dans le traitement sémantique.	• Interaction : Il y avait une interaction significative entre les scores obtenus avec la Western aphasia battery et les valeurs de FA (obtenus par la méthode de ROI) de l'AF (F [2,17] 3.68 ; p<0.05) et le SLF (F [2,17] 10.45 ; p<0.001), mais pas pour l'UF (p>0.07). • Corrélation : Il y avait une corrélation significative entre les scores de répétition et les valeurs de FA de l'AF (F [1,18] 10.64 ; p<0.004) et ceux du SLF (F [1,18] 15.52 ; p<0.001).
SCHLAUG et al. (2009) Ann NY Acad Sci ¹⁶⁷	• 6 patients aphasiques post-AVC • Aphasie de Broca modérée-sévère avec une bonne compréhension • Délai post-AVC: >1 an	Déterminer si l'AF de l'hémisphère droit montre des changements structurels suite au traitement intensif d'intonation mélodique.	• Comparaison : Il y avait une augmentation significative du nombre de fibres et du volume de l'AF droit (obtenue par la tractographie déterministe) (p=0.04), après la thérapie d'orthophonie (75 séances). • Corrélation : Les résultats montraient une tendance de corrélation entre le remodelage de l'AF droit et l'amélioration de la performance du discours narratif des patients.
HOSOMI et al. (2009) Neuro-radiology ¹⁶⁵	• 13 patients post-AVC : 6 aphasiques et 7 non aphasiques • Délai: 48h post-AVC • Age moy: 73 ans • NHISS langage >1 • 10 sujets sains • Age moy: 71 ans	Déterminer si l'information obtenue avec la tractographie déterministe de l'AF peut être utilisée pour le pronostic de l'aphasie.	• Chez les sujets de sains, les valeurs FA de l'AF droit étaient de 0.44 ± 0.028 (0.39-0.47) et de 0.44 ± 0.047 (0.35-0.51), pour le gauche. • Comparaison : Le nombre de fibres reconstruites à 48 heures post-AVC était significativement plus bas dans l'AF gauche, par rapport au groupe des non-aphasiques (p=0.015) et aux sujets sains (p= 0.005). • Corrélation ; L'asymétrie du nombre de fibres de l'AF (< à gauche) était corrélée avec les déficits de langage à la fin de la prise en charge, avec une sensibilité de 0.83 et une spécificité de 0.86.

Auteur	Sujets	Objectifs	Résultats
ZHANG et al. (2010) Neurol Res ¹⁶³	10 patients avec une aphasie de conduction - Sexe masculin - Age moy.: 43 ans - Lésion de l'AF 10 sujets sains	Prouver la théorie de déconnexion de Wernicke-Geschwind, et vérifier la présence des déficits de répétition dans l'aphasie de conduction, en utilisant la tractographie.	- Chez les sujets de sains, les valeurs moyennes de FA de l'AF gauche étaient de 0.70 ± 0.08, et de 0.48 ± 0.05, pour le droit. Dans le groupe des patients avec une aphasie de conduction, les valeurs FA de l'AF gauche étaient de 0.35 ± 0.08 et de 0.48 ± 0.06, pour le droit. - Comparaison sujet sains: Chez les sujets sains, les valeurs de FA de l'AF gauche (reconstruit par tractographie) étaient plus hautes que ceux de l'AF droit ($p < 0.05$). - Comparaison Patients : Dans les patients avec une aphasie de conduction, les valeurs de FA de l'AF gauche étaient plus basses que ceux de l'AF droit ($p < 0.05$). - Comparaison Patients/Témoins : Les valeurs de FA de l'AF gauche des sujets sains étaient plus hautes que celles des patients aphasiques ($p < 0.05$). Il n'y avait pas de différence significative entre la FA de l'AF droit des sujets sains et des patients aphasiques.
MARCHINA et al. (2011) Stroke ¹⁶⁴	30 patients aphasiques post-AVC - Age moy.: 58 ans - Délai post-AVC: >11 mois (moy 35 mois) 30 sujets sains - Age moy: 57 ans	Déterminer si la charge de lésion (le chevauchement entre la lésion et les faisceaux de fibres reconstruites par tractographie) serait un meilleur prédicteur des déficits phasiques que la taille des lésions. Déterminer si la charge lésionnelle de l'AF prédirait le nombre de mots par minute, alors que celle de l'UF et de la capsule extrême prédirait le nombre d'unités d'information correctes.	Corrélation : Seule la charge de lésion de l'AF était prédictive du nombre des mots par minute ($r^2 : 0.175$; $p=0.030$) et du nombre d'unités d'information correctes dans le discours spontané ($r^2 : 0.336$; $p=0.002$), ainsi que de l'efficacité globale du langage ($r^2 : 0.450$; $p < 0.001$) et de l'habilité de dénomination ($r^2 : 0.159$; $p=0.039$) des patients aphasiques, mesurées par le Boston Naming Test. La charge de la lésion de l'UF et de la capsule extrême, ainsi que le volume de la lésion pris isolément n'était pas prédictive.

Auteur	Sujets	Objectifs	Résultats
SONG et al. (2011) Neurological Res ¹⁷⁵	• 10 patients avec une aphasie de conduction (5 type Broca et 5 type Wernicke) • Age moy : 43 ans • 10 sujets sains • Age moy : 42 ans	Explorer les mécanismes qui sous-tendent les aphasies de conduction types Broca et Wernicke, avec la tractographie.	• Chez les sujets sains, les valeurs moyennes de FA de l'aire de Broca étaient de : 0.39 ± 0.03 (Gauche) et de 0.30 ± 0.04 (Droite), pour l'aire de Wernicke : 0.29 ± 0.03 (G) et de 0.25 ± 0.03 (D), pour le segment antérieur de l'AF : 0.60 ± 0.11 (G) et de 0.46 ± 0.04 (D), et pour le segment postérieur de l'AF : 0.55 ± 0.07 (G) et de 0.50 ± 0.07 (D). • Chez les patients avec aphasie type Broca, les valeurs médianes de FA de l'aire de Broca étaient de : 0.28 (G) et de 0.34 (D) et pour le segment antérieur de l'AF : 0.23 (G) et de 0.33 (D). • Chez les patients avec aphasie type Wernicke, les valeurs médianes de FA de l'aire de Wernicke étaient de : 0.24 (G) et de 0.29 (D) et pour le segment postérieur de l'AF : 0.19 (G) et de 0.27 (D). • Comparaison sujets sains: Les valeurs de FA des aires de Broca et de Wernicke, ainsi que ceux de l'AF de l'hémisphère gauche étaient plus hautes que ceux de l'hémisphère droit des sujets sains ($p < 0.05$). • Comparaison Patients : Les patients avec une aphasie de conduction type Broca avaient des valeurs de FA de l'aire de Broca gauche plus basses que celles de l'aire homologue à droite ($p < 0.05$) et les valeurs de FA du segment antérieur de l'AF gauche étaient plus basses que ceux du segment miroir à droite ($p < 0.05$). Les patients avec une aphasie de conduction type Wernicke avaient des valeurs de FA de l'aire de Wernicke gauche plus basses que ceux de l'aire miroir à droite ($p < 0.05$) et les valeurs de FA du segment postérieur de l'AF gauche étaient plus basses que ceux du segment miroir à droite ($p < 0.05$).

Auteur	Sujets	Objectifs	Résultats
BREIER et al. (2011) Neurocase ¹⁷⁵	• 1 patients aphasique post-AVC • Age: 62 ans • Délai post-AVC: 5 ans	Déterminer s'il y a une association entre l'amélioration de la fonction du langage et l'intégrité des faisceaux de substance blanche impliqués, ainsi qu'une augmentation de l'activité des zones qui ont le potentiel de soutenir la fonction du langage.	• Comportement : Il y avait une amélioration de la performance du langage globale après la thérapie (contrainte induite du langage par 3 semaines). • Comparaison DTI : La tractographie montre qu'il y avait une augmentation de la FA de l'AF de l'hémisphère gauche immédiatement après le traitement, bien que les valeurs de FA soient restées plus basses que celles des témoins. Les valeurs de FA de l'AF droit sont restées stables après le traitement. • Comparaison en MEG : Après le traitement, avec la magnétoencéphalographie, il a été détecté une activation dans le lobe temporal gauche, qui n'était pas présente avant la thérapie.
KIM et al. (2011) Neuro-Rehab ¹⁷⁷	• 4 patients aphasiques post-AVC • Age moy : 48 ans • Délai post-AVC: 34 jours • 7 sujets sains • Age moy : 49 ans	Déterminer l'utilité clinique de la DTI pour évaluer l'AF des patients aphasiques post-AVC.	• Chez les sujets sains, la valeur moyenne de FA de l'AF était de 0.49 ± 0.01. Chez les patients cette valeur était de 0.41 ± 0.08. • Comparaison : Les patients avec plus des déficits mesurés par la Korean Western Aphasia Battery, avaient des valeurs de FA de l'AF de l'hémisphère gauche plus basses que celles des sujets sains et la plupart (3/4) montraient une différence (négative) de plus du double de l'écart-type des sujets sains.

Auteur	Sujets	Objectifs	Résultats
ROLHEISER et al. (2011) J Neurosci ¹⁵⁸	• 24 patients aphasiques post-AVC Age: 57 ans • Délai post-AVC: 3 ans • 9 sujets sains	Evaluer comment les faisceaux de substance blanche contribuent à la production et à la compréhension du langage.	• Corrélation : Les résultats de l'analyse voxel à voxel montrent que dans la production et la compréhension du langage, le traitement phonologique est chargé plus lourdement sur l'AF (r^2 partiel : 0.57 ; $p=0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.56 ; $p<0.001$ pour la production du langage). Par contre, les tâches sémantiques sont chargées plus lourdement sur la capsule extrême (r^2 partiel : 0.59 ; $p<0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.43 ; $p=0.049$ pour la production du langage). La syntaxe (r^2 partiel : 0.58 ; $p<0.001$ et 0.64 ; $p<0.001$, pour la compréhension, et r^2 : 0.44 ; $p<0.001$ et 0.51 ; $p<0.001$, pour la production du langage) et la morphologie (r^2 partiel : 0.58 ; $p<0.001$, pour la compréhension et r^2 : 0.74 ; $p<0.001$ et 0.59 ; $p<0.001$, pour la production du langage) impliquaient les deux voies.
EPSTEIN-PETERSON et al. (2012) Neurocase ¹⁷⁴	• 1 patients aphasique post-AVC • Age: 62 ans • Délai post-AVC: 3 ans	Montrer qu'une lésion de l'AF et d'une partie du faisceau longitudinal inférieur (ILF) n'est pas strictement nécessaire pour la récupération de la fonction de répétition des mots, dans une patiente avec une grave lésion de l'AF gauche.	• Comparaison : Le pourcentage de phrases correctes fait par le patient n'était pas significativement différent du score maximal (45/50 ; $p>0.1$) Le faisceau Unciné et l'ILF de l'hémisphère gauche étaient plus petits que ceux de l'hémisphère droit. Le SLF n'a pas été identifié dans l'hémisphère gauche.

Auteur	Sujets	Objectifs	Results
KIM et al. (2013) AJNR ²²	25 patients aphasiques post-AVC - Age moy : 57 ans - Délai post-AVC: 19.6 jours 12 sujets sains - Age: 56 ans - Séances : 30 jours et 6 mois	Etudier la récupération de l'aphasie à partir de la tractographie de l'AF, dans la phase aiguë post-AVC. Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de la gravité de la lésion de l'AF gauche: groupe A, sans reconstruction possible ; groupe B, l'AF a été perturbé entre les aires de Wernicke et Broca ; et groupe C, l'AF a été préservée autour de la lésion.	- La valeur moyenne de FA de l'AF (à 30 jours post-AVC) pour le groupe A : 0 (zéro) (Gauche) et 0.44 ± 0.02 (Droite) ; pour le groupe B : 0.39 ± 0.04 (G) et 0.45 ± 0.03 (D) ; pour le groupe C : 0.41 ± 0.03 (G) et 0.48 ± 0.03 (D) et pour les sujets sains : 0.51 ± 0.02 (G) et 0.48 ± 0.03 (D). - Comparaison à 30 jours post-AVC : le score de la Korean Western Aphasia Battery (KWAB) (un score plus élevé signifie une meilleure fonction) du groupe C était significativement plus élevé que celui du groupe A ($p < 0.05$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes A et B ou entre les groupes B et C. - Comparaison à 6 mois post-AVC : les scores des groupe B et C étaient plus élevés que ceux du groupe A ($p < 0.05$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes B et C. - Corrélation : La valeur de FA moyenne de l'AF gauche dans les groupes B et C montraient une corrélation positive avec les scores KWAB à 6 mois ($r : 0.605$, $p = 0.004$). - En outre, le score KWAB à 30 jours était prédictif de façon indépendante du score KWAB à 6 mois ($p < 0.001$).
KÜMMERER et al. (2013) Brain ¹⁷⁸	100 patients aphasiques - Age moy : 62 ans 67 hommes / 33 femmes - Délai post-AVC: 3 jours	Déterminer si les lésions de l'AF et du SLF seraient liés aux déficits de répétition, alors que les lésions des fibres de la capsule extrême seraient principalement associées aux déficits de compréhension.	- Corrélation : Les résultats de l'analyse voxel à voxel montrent que le volume de la lésion de la voie dorsale avait une corrélation négative avec les score de répétition ($r : -0.45$; $p < 0.01$) et celui de la voie ventrale avec le score de compréhension ($r : -0.49$; $p < 0.01$). - La répétition a été associée à une atteinte de la voie dorsale de 27% et de 5% de la voie ventrale. En revanche, pour la compréhension, il y avait une atteinte de la voie ventrale de 39%, mais seulement de 10% de la voie dorsale.

3.4. Etude sur les l'atteinte des faisceaux du langage dans l'aphasie post-AVC

Malgré de nombreuses années de recherche, le processus de réorganisation du cerveau qui sous-tend la récupération de la fonction du langage reste largement inconnu¹⁴⁵. L'ampleur de la récupération est variable et la prédiction de l'évolution est difficile¹⁷¹. Jusqu'à présent, les facteurs les plus clairs de la gravité du déficit et le pronostic de la récupération sont la sévérité de l'aphasie¹¹⁹⁻¹²⁰, la taille de la lésion¹⁷¹ et sa localisation^{109,134} et le succès de la réorganisation du cerveau^{142,144,179}.

La sévérité de l'aphasie est un bon facteur prédictif individuel de la récupération ultérieure des patients. Cependant, considérer l'ensemble des caractéristiques de la lésion (la taille et l'emplacement) pourrait augmenter son pouvoir prédictif.

La taille de la lésion détermine le nombre de régions épargnées disponibles pour la réorganisation¹⁷¹, mais l'emplacement neuro-anatomique de la lésion est crucial, car un petit infarctus qui détruit un centre critique du langage provoque des déficiences plus graves que celles produites par des grands infarctus dans des aires peu ou pas associées au langage^{109,134}.

Il a été proposé un modèle de deux voies pour le traitement du langage: une voie dorsale pour la production et une voie ventrale pour la reconnaissance auditive et la compréhension du langage^{153,180}. La fonction normale du langage nécessite la transmission d'information entre les différentes régions corticales à travers des faisceaux de substance blanche, dont leurs caractéristiques anatomiques particulières et leur emplacement stratégique en relation avec certaines régions de substance grise seront déterminantes pour la fonction.

Afin d'identifier les régions spécifiques de substance blanche qui déterminent la sévérité globale de l'aphasie post-AVC et de démontrer qu'une lésion sur des régions cruciales peut avoir une plus grande contribution sur les déficits de l'aphasie que le volume de la lésion, nous avons fait la recherche qui suit dans ce document.

3.4.1. Aphasia severity in stroke: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways

C. Rosso, P. Vargas, R. Valabregue, C. Arbizu, F. Henry-Amar, A. Leger, S. Lehericy, Y. Samson.

Abstract

We aimed to identify specific white matter (WM) areas critical for post-stroke aphasia global severity and to determine whether injury to these specific WM areas have more impact on aphasia severity than the infarct volume. Twenty-three aphasic stroke patients were assessed with the Aphasia Rapid Test (ART) severity scale and underwent diffusion tensor and structural imaging at the chronic stage. Voxel-based diffusion tensor imaging regression analysis was used to determine in which areas fractional anisotropy (FA) abnormalities were correlated with the ART severity scale. The relationships between aphasia severity, FA values and infarct volumes were investigated using global and partial correlations.

We found that aphasia severity was correlated with the FA abnormalities in a critical WM area overlapping with the arcuate and the inferior fronto-occipital fasciculi, resulting in a combined disconnection of the dorsal and ventral pathways. ART scores were inversely correlated with FA values in this region, with greater severity present with lower FA values. The proportion of variance explained by the FA values was higher than the proportion of variance explained by the infarct volume (R^2 : 68% vs. 27%, p : 0.01). The impact of infarct volume on aphasia severity disappeared when damage to this critical WM area was taken into account. The assessment of the integrity of this region may potentially have a clinical impact in neuro-rehabilitation decision-making.

*In review

Introduction

There have been years of debate about the contribution of lesion size and lesion location in post-stroke aphasia recovery. Studies into aphasia prognosis have emphasized the predictive value of lesion volumes for aphasia outcomes^{119-120,178-179}. However, the apparent influence of lesion size could be due to the more frequent extension of the infarction into critical areas involved in the symptoms' severity¹⁷⁸. This could explain why some studies have found no or low correlation between infarct size and aphasia severity¹⁸⁰⁻¹⁸¹. On the other hand, magnetic resonance studies using techniques such as diffusion tensor imaging (DTI) have investigated the anatomical correlates of specific items in speech impairment such as repetition, comprehension or naming disturbances^{114,165,176} underlining the role of the white matter tracts. However, the extent to which aphasia global severity (instead of specific language items) is affected by damage to specific white matter areas is less known. HOSOMI et al. (2009)¹⁶⁶, have suggested that the loss of the asymmetry of the arcuate fasciculus at the acute stage was predictive of the persistence of aphasia at day 30. Recently, MARCHINA et al. (2011)¹⁶⁵, have investigated not only the contribution of the arcuate fasciculus (AF) in the impairment of the conversational speech but also white matter pathways in the ventral stream (the uncinate and the extreme capsule system). The AF lesion load (i.e., the % of the AF damaged by the infarct lesion), but neither the ventral lesion load nor the infarct size, predicted the overall efficiency of speech. However, the ventral lesion load has been found to correlate with comprehension impairment¹⁷⁶ and comprehension is known to be one of the major determinants of aphasia severity.

In this study, we aimed to determine which white matter areas are critical for aphasia severity and to what extent damage to the(se) area(s) contribute to chronic aphasia impairment, especially compared to infarct volumes. For this purpose, we have chosen to conduct a study in chronic post-stroke aphasic patients using a voxel-based DTI (VB-DTI) regression analysis¹⁸². VB-DTI regression analysis allows for the determination of areas where fractional anisotropy abnormalities correlate with a given score, here a global index of aphasia severity, without the identification of any specific location a priori. We hypothesized that any critical area would not be restricted to the AF as previously demonstrated^{22,165-166}, but would also disconnect the ventral pathway, which has been proposed to be involved in the sound-to-meaning processes^{154,183-184}. We further hypothesized that fractional anisotropy values (which could be a measure of

white matter integrity in stroke) extracted from this area would be better correlated than the infarct volume with the aphasia impairment.

Methods

The protocol consisted of a multimodal MRI and a language evaluation at the chronic stage (>3 months post-stroke). The local ethics committee approved the study. Written informed consent was obtained from each participant or from a legal proxy/family member.

Population

Twenty-three right-handed patients (14 males, mean age: 57 (SD: 19) years, mean time post stroke: 16 (SD: 21) months, mean laterality coefficient in the Edinburgh Handedness Inventory (See Annexe 5.7): 0.9 (SD : 0.1)) participated in the study. Patients were recruited consecutively according to the following criteria: (1) presence of their first ever stroke in the left middle cerebral territory, (2) age >18 and < 85 years, (3) French native speaker, (4) aphasia based upon item 9 of the National Institute of Health stroke scale (NIHSS)³⁹ persistent at day one post-stroke (≥ 1 point), (5) no contraindications for MRI, (6) no severe white matter lesions (Fazekas score (See Annexe 5.8) < 3) and (7) right-handedness.

Language evaluation

The language evaluation was performed the same day as the multimodal MRI (> 3 months post-stroke). All ratings were made by a trained speech therapist and verified by a second one.

As an index of severity of aphasia, we used the ART score (See Annexe 5.9). The ART allows for the rapid evaluation of aphasia severity¹¹⁸ based upon 6 items, consisting of simple comprehension tasks (rated from 0 to 5 points), word and sentence repetition (0 to 8), object naming (0 to 6 points), semantic fluency of animals (0 to 4 points) and a dysarthria evaluation (0 to 3 points). The final score ranged from 0 to 26 points, with higher scores indicating greater impairment. In addition, the following tests were used to characterize aphasia's profile for each patient: the Boston Diagnosis Aphasia Examination¹⁸⁵ with the dedicated severity scale (BDAE SS) and literal fluency (known as Cardebat's fluency)¹⁸⁶. The severity scale from the BDAE ranged from 0 to 5, with lower scores indicating higher impairments. Verbal Fluency was measured as

the number of words beginning with the target letter « p » that could be generated in 2 minutes, excluding proper nouns, numbers, and different forms of the same word.

MRI

Acquisition

An MRI was performed using a 3T scanner (Siemens, VERIO) with a 32-channel head coil. The MR protocol included anatomical three-dimensional (3D) T1-weighted MPRAGE images (TR=2.3 s; TE=4.18 ms; flip angle=9°; TI=900 ms; voxel size=1x1x1 mm³; 176 slices), spin-echo echo-planar diffusion tensor imaging (TR=10 s, TE=87 ms, voxel size=2x2x2 mm³, 60 slices, 60 gradient encoded directions with a b-value of 1500 s/mm², 11 non-diffusion-weighted volumes, with cardiac gating). Axial FLAIR images were acquired also with the following parameters (voxel size=1x1x5 mm, Matrix: 256x320 mm, TR: 9 sec, TE 128 ms TI: 2.5 sec).

Diffusion Image processing

Preprocessing

Image preprocessing was carried out using the FSL software (version 3.3; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Diffusion images were corrected for eddy current distortions. Fractional anisotropy (FA) maps were generated using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox)¹⁸⁷. All pre-processed FA maps were normalized into the Montreal Neurological Institute space (MNI <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). For this purpose, non-diffusion-weighted images (B0) from each subject were normalized using the EPI template provided in SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The transformation matrix derived from the normalization of the B0 images was applied to each FA map. Each normalized FA map was visually checked for misregistration. All normalized FA maps were then smoothed using an isotropic 6 mm, full-width, half-maximum Gaussian kernel, to reduce the variance due to individual anatomical variability¹⁸².

Voxel-based multiple regression analyses

We then performed a voxel-based multiple regression analysis using SPM8 with the smoothed and normalized FA maps and the language scores as variables of interest (ART scores). In the general linear model, age and time post stroke were entered as confounding covariates. The analysis was conducted using a height threshold of 0.001 (uncorrected) and corrected at the cluster level by a Family Wise Error (FWE) threshold

at $p < 0.05$, for multiple comparisons. The three most significant peaks were described in terms of location and T-values using the Jülich Atlas¹⁸⁸. The significant clusters that survived this multiple comparison were then overlapped with the probability maps of three main tracts representing the dorsal pathway (the arcuate fasciculus-AF) and the ventral pathway (the uncinate-UNC and the inferior fronto-occipital fasciculi-IFOF). Finally, FA values were calculated for each patient into the area(s) determined by the voxel-based regression analysis.

An additional voxel-based regression analysis was also conducted using the BDAE SS instead of the ART scores in order to verify that the(se) area(s) found significant was not specific of the ART scores, but of aphasia severity.

Creation of probability maps of language tracts

The probability tracts maps were generated from 24 healthy subjects recruited in the same study and matched for age (mean age: 54 (SD : 16) years, $p=0.63$), sex (14 males, $p=0.92$) and laterality coefficient (mean laterality coefficient: 0.81 (SD :0.36), $p=0.81$). The selection criteria were (1) no history of neurological or psychiatric disease, (2) older than 18 years, (3) no contra-indications for MRI, (3) native French-language speakers, and (4) right handedness. Written informed consent was obtained from each participant. Healthy subjects underwent clinical assessment and multimodal MRI at a single time point using the same MRI protocol as the patients with an anatomical 3DT1 image and a diffusion imaging.

Anatomical images were processed using SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in Matlab (MathWorks Inc, 2008). 3D-anatomical images from each patient were realigned to the mean of the non-weighted diffusion images (B0) in order to be in the same dimensions and origin. The anatomical images were then segmented into grey, white matters and cerebrospinal fluid maps in the native space. Then, normalization was applied to the symmetrical T1 template in the Montreal Neurological Institute space (MNI <http://www.bic.mni.mcgill.ca>) using the VBM8 toolbox of SPM8 in order to obtain the transformation matrix (from the native into the MNI space) and the inverse transformation matrix (from the MNI space into the native space).

Probabilistic tractography was performed in the native space of each individual in order to identify three fasciculi: the AF, the UNC and the IFOF. DTI image preprocessing was similar to those of the patients, as described above. Then, probabilistic distributions of fiber orientations were calculated for each voxel using

constrained spherical deconvolution model implemented in the MRTRIX software¹⁸⁹⁻¹⁹⁰. A maximum likelihood solution for fiber orientation within each voxel took into account the associated uncertainty, caused both by the mix of many fiber directions within a voxel and by image noise and was represented in the form of an orientation distribution function (ODF) on the location of the fiber trajectory. Whole brain tracking was performed by specifying the white matter map mask (extracted from the T1 segmentation) as the seed and the brain mask as the targeted region. Then, the whole brain tracking data were filtered by language-related regions of interest (ROIs) that were previously extracted using the SPM8 package from the “Anatomical Automatic Labeling template” (AAL template, version vbeta1, GYN, UMR6095, CYCERON, Caen, France). These ROIs were denormalized from the template to the diffusion native space using the inverse transformation matrix obtained from the T1 segmentation. For the arcuate fasciculus, we have chosen the inferior frontal gyrus (pars triangularis and opercularis) and the superior temporal gyrus as including masks while the external capsule and the midsagittal plane served as exclusion masks. For the uncinate fasciculus, we have chosen as inclusion masks the external capsule, the temporo-polar region and the medial fronto-orbital cortex. For the IFOF, external capsule and inferior occipital cortex were chosen as ROIs.

Each tract from each participant was then normalized into the MNI space using the transformation matrix derived from the anatomical images. An average of each tract was then computed using the ImCalc function in SPM8. Each probability tract template was thresholded at 10% of the maximum particle number to obtain anatomically plausible tracts without aberrant fibers by visual checking. Figure 31 provides the templates fasciculi.

Anatomical images

Infarct lesions were delineated on the FLAIR images of each patient in the native space by interactive manual outlining using the MRICron software (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron>). This segmentation was performed by an experienced stroke clinician. Care was taken to avoid areas of leukoaraiosis. FLAIR images were then normalized in MNI space using the masking option¹⁹¹. Volumes were then calculated in the MNI space.

Statistical analysis

The descriptive statistics of the population include the mean and standard deviation (SD). Pearson's correlation coefficients were used to correlate the fractional anisotropy values into the area determined by the voxel-based analysis (and the infarct volumes) with the ART scores (with 95% Confidence Interval-CI). To disentangle the relationships between the ART scores, the FA values and the infarct volumes, we further examined the partial correlation coefficients between these FA values and the ART scores while removing the effects of changes due to infarct volumes. Indeed, partial correlation coefficients measure the degree of association between two variables (i.e., the FA values and the ART scores) while removing the effect of a controlling random variable (i.e., the infarct volume)¹⁹². We did the same analysis between infarct volumes and the ART scores, while removing the effects of FA values, in order to determine the relative contribution of each factor. All descriptive statistical analyses were performed using SPSS software (version 20).

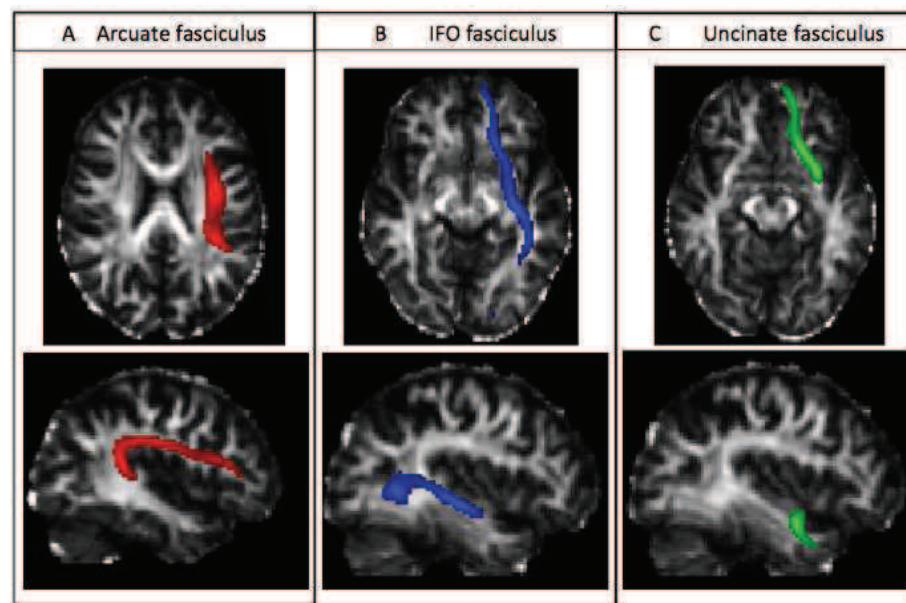


Figure 31 : Probabilistic fibers tracts template in healthy subjects superimposed on a normalized fractional anisotropy map. (A) is the arcuate fasciculus in axial and sagittal views (red); (B) is the inferior frontal fasciculus in axial and sagittal views (blue); (C) is the uncinate fasciculus in axial and sagittal views (green)

Results

Behavioral characteristics

Patients' characteristics are reported in Table 6. All had persistent aphasia at day one post-stroke, based on item 9 of the NIHSS (mean : 1.9 (SD : 1). As expected, at the time of this study (mean SD time post-stroke: 16 (SD : 21 months), aphasia severity and profile had evolved. Five patients (22%) scored 0 on the ART (5 on the BDAE SS). The remaining 18 had different profiles: three (13%) remained classified with a global aphasia, five were Broca's aphasia (22%), two anomic's aphasia (8.6%), two Wernicke's aphasia (8.6%), one subcortical aphasia (4.3%), one transcortical sensory aphasia (4.3%), one conduction aphasia (4.3%) and three not classified (13%).

Table 6 : Characteristics of the patients.

	Age	EHI	Sex	Delay (months)	Infarct Volume (cm ³)	NIHSS Item 9 (Day 1)	ART	BDAE SS	Fluency
1	82	0.66	F	3.8	58	1	9	2	2
2	42	1	F	6.9	42	2	4	3	18
3	78	1	F	3	89	3	26	1	2
4	66	1	F	6.2	1	1	0	5	28
5	80	0.83	M	6.9	1	1	0	5	13
6	78	0.83	M	3.9	9.8	1	9	3	11
7	81	1	M	3.3	27	1	2	4	10
8	63	0.83	F	100	140	3	4	3	2
9	26	0.83	F	3.5	42	3	6	2	10
10	47	0.75	M	24.4	175	3	7	3	5
11	44	0.83	F	27.5	70	3	3	3	8
12	26	1	M	19.3	10	3	1	4	4
13	74	0.83	M	22.2	83	3	8	3	9
14	65	0.91	M	28.3	210	3	14	2	0
15	50	0.83	F	5.1	3	1	0	5	23
16	62	1	M	15.7	62	2	1	4	9
17	54	0.83	F	4.1	23	2	4	3	9
18	65	1	M	14.7	47	1	1	5	23
19	57	0.83	M	8.8	23	1	0	5	22
20	60	0.91	M	11.2	164	3	13	1	2
21	30	1	F	10.6	11	1	0	5	27
22	22	1	F	2.7	90	3	2	3	7
23	53	1	M	39.3	40	1	1	5	16
Mean	57	0.9		16.2	62	1.9	5	3.5	11
SD	19	0.1		20.9	60	1	6.2	1.3	8

EHI means Edinburgh Handedness inventory coefficients; M: male; F: female; ART: Aphasia rapid test, BDAE SS: severity score of the BDAE.

The probability map of infarct localization covers most of the middle cerebral artery territory, but the distribution of individual infarcts was heterogeneous because, as shown in Figure 32, the blue-green and green-yellow transitions correspond to infarction in > 50% and > 75% of the patients.

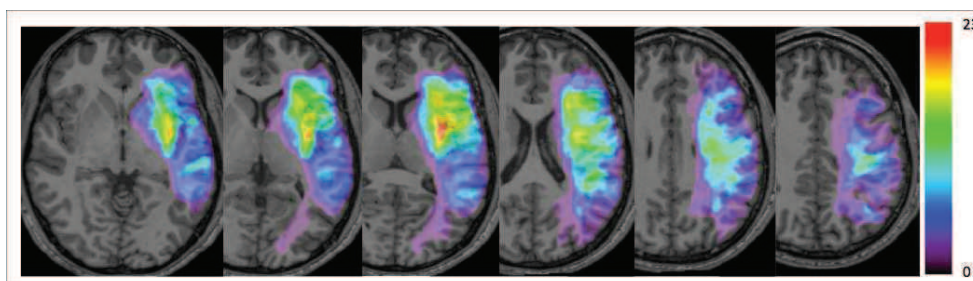


Figure 32 : Probability maps of infarct lesions' location. Overlap of infarct lesions on a T1 anatomical template. Color bar indicates the number of patients with infarction for each voxel from 0 to 23 (100%).

White matter correlates of aphasia severity

The voxel-based regression analysis between normalized FA maps and ART scores at the time of MRI showed that regions associated with greater aphasia severity were located in a single cluster ($n=1922$ voxels, $p<0.0001$), including the posterior arm of internal capsule, the posterior portion of the external capsule and the white matter underlying the supramarginalis cortex and the posterior portion of the superior temporal gyrus (Table 7, Figure 33A).

Table 7 : Peak coordinates (MNI space) of the statistical T-map of decreased FA values related to aphasia global severity rated by the ART scores ($p < 0.001$, corrected at the cluster level for multiple comparison).

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
x y z (mm)	-32 -30 2	-48 -46 18	-38 -44 8
Location	Left Inferior fronto-occipital F.	Left Arcuate F. Left Supramarginalis	Left Arcuate F. Left pSTG
T-value	7.17	6.46	5.64

F. means fasciculus, pSTG: posterior superior temporal gyrus.

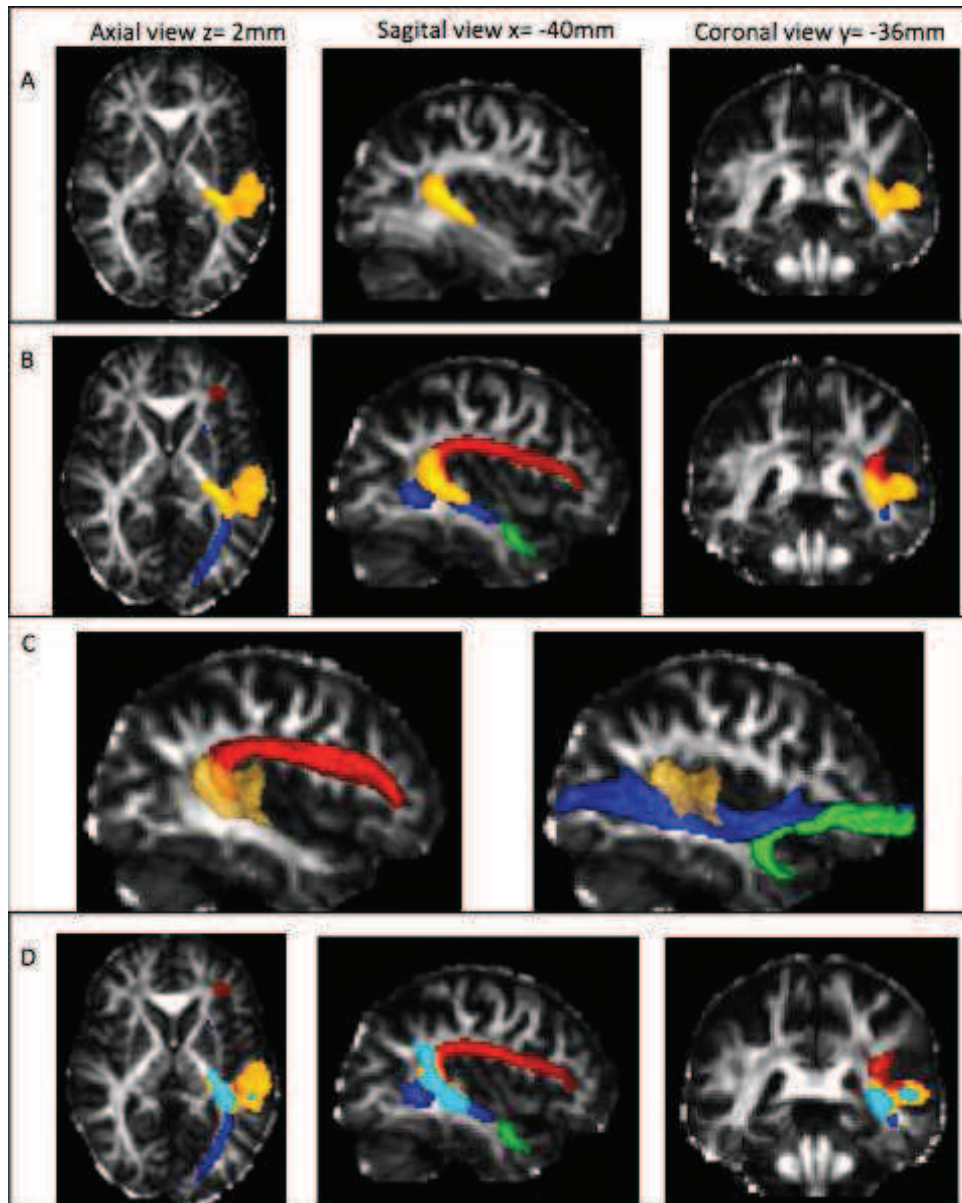


Figure 33 : Region associated with aphasia severity superimposed on a normalized FA map. (A) Region associated with aphasia severity assessed by the ART scores (in orange); (B) Region associated with aphasia severity assessed by the ART scores (in orange) and overlapping with the three fasciculi: arcuate fasciculus in red, inferior fronto-occipital fasciculus in blue and the uncinate fasciculus in green; (C) Sagittal views of a normalized FA map with surface rendering of the regions of interest: region associated with aphasia severity in orange, arcuate fasciculus (red) and the ventral pathway with inferior fronto-occipital fasciculus (in blue) and uncinate (in green); (D) Regions associated with aphasia severity assessed by the ART scores (in orange) and the BDAE severity scale (in turquoise) overlapped with the three fasciculi: arcuate fasciculus in red, inferior fronto-occipital fasciculus in blue and the uncinate fasciculus in green.

Figure 33B and 33C shows that this area overlapped with the AF in this descendant portion, and the IFOF, creating a combined disconnection in the dorsal and the ventral pathways. This area spared the uncinate fasciculus. As an additional analysis, we found that the global severity scale of the BDAE correlated with the FA abnormalities in the same area, although at a lower height threshold ($p < 0.01$, Figure 33D). It should be noted that ART and BDAE SS were correlated with an R^2 of 0.697 ($p < 0.001$), indicating that both scores capture similar but not identical aspects of aphasia severity.

Contribution of infarct volumes, damages of the severity-related white matter area and the aphasia impairment

The FA values extracted from each subject from the area determined by the voxel-based analysis correlated well with the ART scores (correlation coefficient: -0.833, 95% CI: -0.927; -0.641, $p < 0.001$; adjusted R^2 : 0.680). Infarct volumes were also well correlated (correlation coefficient: -0.549, 95% CI: -0.177; -0.784, p : 0.006, adjusted R^2 : 0.269). However, the proportion of the variance of the ART scores explained by the FA values was higher than those of the infarct volumes (p : 0.01, Figure 34).

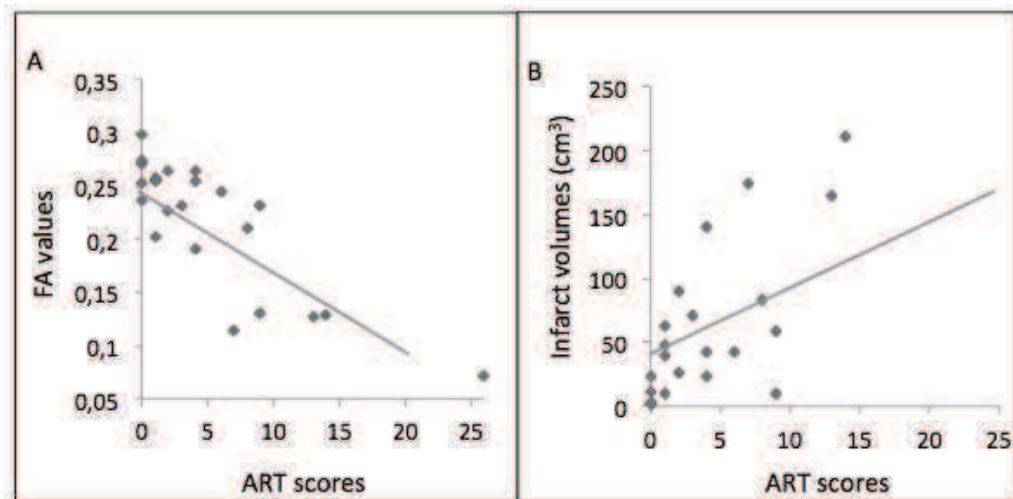


Figure 34. Scatter plot of (A) the ART scores vs. the FA values ($y = 0.25 - 0.008x$) and (B) the ART scores vs. the infarct volumes ($y = 35 + 5.3x$).

To study the respective contribution of FA values and infarct volume on the variance of the ART scores, we computed partial correlations. Once the possible contribution of the infarct volumes on the relationship between the FA values and the aphasia severity was taken into account, the partial correlation coefficient was still significant (partial

correlation coefficient: -0.761, 95% CI: -0.954; -0.563, $p < 0.0001$). Conversely, once the possible contribution of the FA values on the relationship between the infarct volumes and the ART scores was taken into account, the partial correlation coefficient for infarct volumes was no longer significant (partial correlation coefficient: -0.194, p : 0.38). These results suggested that infarct volume contribution was likely a reflection of damage to this particular area.

Discussion

We found that the severity of aphasia was best correlated in these chronic stroke patients with injury to a relatively small white matter region (15 cm³), strategically located at the crossroads between the dorsal and the ventral language pathways. Injury to this area interrupts the arcuate and the IFO fasciculi, as well as the white matter underlying the supramarginalis and the posterior portion of the superior temporal gyri. The severity of the damage to this area explained 60 % of the variance in aphasia severity as measured by the ART. The correlation remained significant when the volume of infarction was taken into account, whereas the correlation between aphasia severity and infarct volume disappeared when damage to this white matter region was taken into account.

Location of the critical area is related to aphasia global severity

The modern conception of the brain's language organization reflects Dejerine's original view of dorsal and ventral connections between language-related cortical areas¹⁹³⁻¹⁹⁴. The arcuate fasciculus is the largest and best-identified tract of the dorsal stream of the language network, and its role in the severity of aphasia is in agreement with previous studies. At least five studies using DTI have reported that damage to the AF is related to repetition impairment, naming and even comprehension disturbances but, moreover, to persistent chronic aphasia^{114,165-166,176-177}. By contrast, the ventral stream may play a central role in semantic processing, as suggested by the dual route model proposed by HICKOK AND POEPEL, 2000¹⁵² and as confirmed by recent lesion studies, which found significant correlations between lesion load in the ventral fiber tracts, comprehension performance in acute aphasia and semantic processing¹⁹⁵. DUFFAU et al. (2005)¹⁹⁶ also observed that IFO fasciculus stimulations generate semantic paraphasias. However, the role of ventral stream lesions in aphasia global severity is more contested. For example, lesion load in the uncinate and extreme capsule

tracts did not correlate with impairments in speech production¹⁶⁵. We believe that simultaneous injury to both dorsal and ventral streams may explain the strong correlation with aphasia severity in chronic stroke patients. This is consistent with the data of MARCHINA et al. (2011)¹⁶⁵ who found that AF lesion load explained 45 % of the variance of overall efficiency of speech, whereas the combination of AF, uncinate, and IFOF lesion load explained 61 % of the variance. This implies the supportive hypothesis that it is the multiple disconnections of both of the pathways that is related to aphasia severity. However, in our cohort, the uncinate was not found to be a critical location, as it has in others^{166,197}. Beyond the correlation with aphasia global severity, we believe that combined lesions to the ventral and dorsal language streams may also contribute to poor recovery in aphasia. Interestingly, Ueno's neurocomputational dual-route model suggests that recovery of repetition after dorsal lesion is explained in part by an increased role of the ventral pathway¹⁹⁸. Finally, it should be noted that, in addition to large white matter tracts lesions, the critical area as determined by the voxel-based analysis also extended into the white matter underlying the supramarginalis and superior temporal gyrus, two regions that, when damaged, have been associated with poor recovery in aphasic patients^{178,199}.

Relationship between damage in the severity-related white matter area, infarct volume and the aphasia global impairment

In this study, infarct size was found to be well-correlated with the aphasia global severity, as in previous studies^{119-120,178-179}. One hypothesis could be that, considering the complex organization of language networks and the multiple areas involved, a greater volume is associated with damage to a higher number of critical cortical areas. Surprisingly, the relationship between aphasia global severity and infarct size was no longer significant when we took into account damage to the area defined by our voxel-based analysis. This suggests that the relationship between infarct size and aphasia global severity was only mediated by the damages to this region. Interestingly, the area described here is not so extended (n=1922 voxels, i.e., 15 cm³), and this finding does not support the hypothesis that infarct size was a surrogate for the destruction of multiple areas, but instead of one crucial one.

Limitations

There are several limitations to our study. First, although the total sample size was in the higher range of published DTI studies, the number of subjects was relatively low,

limiting the subgroup analysis, for example for different types of aphasia or different lesion locations. Another limitation is the pathophysiological significance of FA abnormalities in the white matter, which can theoretically be caused directly by the ischemic damage or by other remote mechanisms such as Wallerian degeneration. The ischemic damage hypothesis is supported by the topography of the WM critical area, and by the disappearance of the aphasia severity-infarct volume correlation once we controlled for the FA values in the critical WM area. However, the role of Wallerian degeneration cannot be dismissed. Third, one may argue that our sample of patients is biased. However, the probability maps of the infarcts are very similar to those reported in the study of SAUR et al. (2012)¹⁵⁵ and KUMMERER et al. (2013)¹⁷⁶ suggesting that the distributions of the lesions are representative of the patients seen in clinical routines and already reported elsewhere. Finally, the simultaneous lesion of the dorsal and ventral language pathway explained only 60 % of the variance of aphasia severity in the present study. This indicates that the remaining 40 % of the variance may be explained by other focal cortical or sub-cortical lesions, which were injured in only a few of our patients and were not detectable by our method of statistical image analysis. For example, the medial sub-callosal pathway and the periventricular white matter, identified by NAESER et al. (1989)²⁰⁰ as important sites in severe non-fluent aphasic patients, were preserved in almost all of our patients.

In conclusion, aphasia global severity in chronic stroke patients is related to the destruction of a white matter crossroad area that disconnects both the dorsal and the ventral language streams. Damage to this area is strongly correlated with aphasia severity, independently of infarct size. For perspective, the assessment of the integrity of this region may potentially have a clinical impact in neurorehabilitation decision-making. Moreover, if confirmed in a more acute time window, mismatch in this area could give some clues for decision making in recanalization²⁰¹.

3.4.2. Commentaires finaux sur l'article " Aphasia severity in stroke: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways " by ROSSO et al. (2013).

Dans cette étude, nous avons trouvé que les scores globaux de sévérité de l'aphasie étaient en corrélation avec une aire de substance blanche localisée au niveau de la jonction temporo-pariétale (JTP), et réalisant une déconnexion simultanée de la voie dorsale et de la voie ventrale.

La région pariétale inférieure et le gyrus temporal postérieur ont un rôle dans le langage et dans autres fonctions cognitives comme l'arithmétique, le traitement des symboles, la mémoire de travail et la mémoire musicale. Les études ont ainsi rapporté des séquelles importantes après des lésions des gyrus pariétal et temporal, telles que l'aphasie, l'alexie, l'agraphie, l'hémianopsie et la négligence¹⁶⁸.

L'importance des aires corticales de la JTP est connue. Par contre, celle de la substance blanche sous-jacente à ces centres corticaux a été moins étudiée. La JTP n'est pas seulement le point de convergence de l'AF et de l'IFOF, elle est aussi un point critique de croisement de plusieurs fibres de substance blanche. En effet, l'étude de MARTINO et al. (2013)¹⁶⁸, a montré que sept faisceaux de substance blanche passent au-dessous la JTP : la partie postérieure du SLF et de l'AF, le faisceau Longitudinal Médial, le faisceau Longitudinal Inférieur et le faisceau Fronto-Occipital Inférieur, les radiations optiques et le tapetum. Ces sept voies sont impliqués dans des fonctions hautement cognitives, telles que le langage, la vision, la mémoire, la cognition visuo-spatiale, l'attention et la lecture. La JTP semble fonctionner comme un carrefour neural critique dans lequel tous ces tracts provenant de régions éloignées du cerveau convergent. Cette zone est aussi l'une des parties les plus vulnérables de l'ensemble du réseau, car une petite lésion spécifique située dans cet épiscentre de neurones pourrait produire plusieurs déconnexions et des séquelles dévastatrices.

Ces évidences sont en accord avec les résultats de notre étude, qui souligne la corrélation entre la sévérité globale de l'aphasie avec le degré d'intégrité de la substance blanche au-dessous de la JTP, point de convergence des voies dorsale et ventrale. Ainsi l'atteinte simultanée des connexions des voies ventrale et dorsale semble plus corrélée à la persistance d'une aphasie sévère que l'atteinte isolée d'une des voies.

Partie IV : Conclusion

Conclusion

Les méthodes actuelles permettent l'examen du cerveau humain *in vivo* avec l'IRM. Une des méthodes de l'IRM est la DTI, qui se base sur l'anisotropie de la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau. La fraction d'anisotropie (FA) est une mesure de la direction de diffusion et comme les axones ont une structure directionnelle, celle-ci est plus élevée dans la substance blanche. Les valeurs de FA et d'autres mesures de diffusion, tels que la diffusivité moyenne, axiale ou radiale, sont utilisées comme indicateurs de l'intégrité des fibres nerveuses.

La compréhension de la connectivité du réseau de substance blanche peut fournir des renseignements cruciaux de la fonction, en particulier lorsqu'elle est étudiée en parallèle avec les corrélats cliniques dans le cadre d'une pathologie, où les voies de fibres anormales, absentes ou endommagées peuvent être associées à des déficits fonctionnels plus ou moins sévères.

Déterminer le pronostic des patients avec un AIC aiderait à améliorer leur prise en charge, à réduire les coûts hospitaliers et à offrir des soins selon les besoins particuliers de chacun. En plus, la nature de la maladie et des déficits présentes en post-AVC (moteurs et / ou de langage) en font un sujet d'étude intéressant, qui peut renforcer la connaissance du fonctionnement de diverses structures cérébrales. Pour ces raisons, dans cette thèse j'ai montré des études d'IRM et DTI, faits sur des patients survivants à un accident ischémique cérébral (AIC).

Dans nos protocoles de recherche, nous avons dû affronter plusieurs défis, comme les contraintes techniques des méthodes d'analyse et la complexité de l'étude de l'anatomie et de la fonction du cerveau sain et lésé.

Tout d'abord, en cherchant une méthode d'analyse de l'intégrité de la substance blanche la plus adaptée à implémenter en pratique clinique, nous avons trouvé que différentes techniques produisaient des résultats visiblement différents, et par conséquent, elles pourraient aboutir à des valeurs des paramètres de DTI (FA, MD, etc) différentes. Dans cette étude, nous avons constaté que les deux méthodes étudiées (tractographie « spécifique » individuelle vs. l'analyse d'un faisceau template) n'ont pas donné des résultats identiques. En effet, que ce soit pour les témoins ou pour les patients, les valeurs de FA étaient plus élevées avec l'approche de la tractographie probabiliste qu'avec la méthode de segmentation d'un template. Cependant, les deux

méthodes ont été en mesure de détecter une diminution de la valeur de FA dans le faisceau corticospinal (FCS) ipsilésionnel chez des patients victimes d'AVC, par rapport à des volontaires sains, et ont montré une corrélation significative entre leurs valeurs de FA et les scores cliniques.

Il semble que l'effet de la normalisation, du lissage des images de FA, les limites de la correspondance inter-sujets (dans les cas de l'utilisation du template du FCS), le seuil de FA et les problèmes de volume partiel (dans le cas de la tractographie), sont les facteurs qui ont provoqué les différences dans les résultats.

La manque de corrélation entre les valeurs de la tractographie et les images fonctionnelles peut être due à que l'effet de la contrainte imposé par l'utilisation d'un seuil de tractographie soit plus « délétère » que les effets produits par la correspondance inexacte entre le template et l'anatomie des sujets cibles et la normalisation / lissage des images.

Les deux méthodes ont des avantages et des limites, et toutes les deux sont capables de détecter les altérations et les différences dans les valeurs de diffusion. En conséquence, le choix d'une méthode sur une autre dépendra des caractéristiques spécifiques de l'acquisition de DTI et de l'expérience du clinicien ou du chercheur. Pour notre équipe, suite à ces résultats, nous avons décidé d'utiliser la FA issue de la segmentation du template du FCS dans l'article suivant « Contribution of CST and functional connectivity in hand motor impairment after stroke ». Ce choix a été réalisé car cette méthode est fiable et moins chronophage. Elle semble plus robuste aux corrélations avec les données de l'IRM fonctionnelle. Dans ce deuxième article, dont je suis co-auteur, nous avons déterminé que la sévérité du déficit moteur était liée aux dommages subis par le FCS, mais aussi que la « synchronisation » entre le cortex moteur primaire ipsilésionnel et le cervelet contralésionnel lors du mouvement était aussi indépendamment un facteur déterminant de la sévérité du déficit (Voir l'Annexe 5.4).

La fonction du langage a été un autre aspect étudié dans nos patients post AIC.

Le langage est une faculté extrêmement complexe qui nous permet d'exprimer et de comprendre des idées. Il émerge de l'interaction d'un certain nombre de régions corticales et sous-corticales fonctionnellement et anatomiquement spécifiées, reliés par un système complexe des faisceaux de substance blanche.

Les faisceaux de la voie dorsale sont chargés du traitement phonologique, du traitement moteur du langage et du traitement des phrases syntaxiquement complexes. Les faisceaux de la voie ventrale sont chargés de la fonction sémantique et des processus syntaxiques de base²⁰². Les évidences indiquent que les deux voies travaillent ensemble pour soutenir les activités langagières, donc l'efficacité de la connectivité de tout le réseau est fondamentale.

L'étude présentée dans cette thèse a été réalisée afin d'identifier les régions spécifiques de substance blanche qui déterminent la sévérité globale de l'aphasie post-AVC.

Les résultats montrent que l'intégrité de la substance blanche mesurée par l'analyse voxel-à-voxel corrélait avec la gravité globale de l'aphasie. En effet, les scores de l'aphasie étaient corrélés avec les anomalies de FA dans une région autour de la jonction temporo-pariétale (JTP), malgré que le chevauchement des lésions était localisé autour de la région insulaire. Cette région paraît cruciale, car elle réalise une double déconnexion simultanée des voies dorsale et ventrale.

L'importance fonctionnelle de la JTP est très connue. Cependant, le fait que au-dessous de son cortex passent plusieurs faisceaux de substance blanche a été moins considéré. Cette zone est un point de convergence notamment de la partie postérieure du faisceau Longitudinal Supérieur et du faisceau Arqué, du faisceau Fronto-Occipital Inférieur c'est-à-dire des faisceaux impliqués dans le langage oral, la cognition visuo-spatiale, l'attention et la lecture¹⁶⁸.

Toutes ces données sont en accord avec les résultats de notre étude, qui souligne la corrélation des déficits globaux de l'aphasie avec le degré d'intégrité de la substance blanche au-dessous de la JTP, tout en minimisant l'effet de le volume de la lésion et en suggérant que la déconnexion des voies dorsale et ventrale est plus importante que l'intégrité des faisceaux isolés.

En conclusion, l'étude de l'AVC avec l'IRM est un problème complexe dû aux défis propres de l'IRM, aux contraintes techniques imposées selon la méthode d'analyse utilisée et aux particularités anatomiques et fonctionnelles du cerveau.

La détection des problèmes et la sélection des solutions techniques, comme un bon outil de correction de mouvement ou la méthode d'analyse la plus appropriée pour les données, est très important. En outre, la connaissance des caractéristiques particulières des structures cibles est fondamentale pour l'analyse et l'interprétation correcte des résultats, surtout en sachant qu'ils existent des différences liées à des asymétries normales et au vieillissement, par exemple. Le succès de la recherche dépend de l'intégration de toutes ces considérations dans l'exécution de l'étude et dans l'interprétation des résultats.

La performance fonctionnelle et la récupération des patients post AIC dépend de plusieurs régions de substance grise et de plusieurs faisceaux de substance blanche, qui établissent un réseau dont leur efficacité déterminera la qualité de la performance finale. Par cette raison, l'intégrité du FCS et de la substance blanche au-dessous de la JTP semble être un bon prédicteur de la récupération motrice et du langage après un AIC.

Partie V : Annexes

5.1. L'échelle NIHSS

Instructions	Cotation
1a Niveau de conscience (0-3) Stimulation verbale ou douloureuse du patient (laissé au choix de l'examineur)	0 Vigilant, réagit vivement. 1 Répond aux stimuli mineurs 2 Répond aux stimuli répétées ou douloureuses 3 Réponse stéréotypée ou flasque
1b Niveau de conscience (0-2) - « Quel âge avez-vous ? » - « En quel mois est-on ? »	0 Réponses correctes aux 2 questions 1 Une seule bonne réponse ou intubé, ou dysarthrie sévère, ou barrière de langue 2 Pas de bonne réponse ou aphasique
1c Conscience-commandes (0-2) - « Ouvrez et fermez les yeux » - « Fermez et ouvrez la main » Sur imitation si commande non effectuée	0 Exécute les 2 ordres correctement 1 Une bonne réponse 2 Pas de réponse
2. Oculo-motricité horizontale (0-2) Tester les mouvements horizontaux volontaires et réflexes, sans épreuve calorique (poursuite au doigt) : « Suivez mon doigt »	0 Oculo-motricité normale 1 Déviation conjuguée des yeux pouvant être réduite par une activité volontaire ou réflexe, ou atteinte isolée d'un nerf crânien 2 Paralysie complète de la latéralité
3. Champ visuel (0-3) Tester le champ visuel par quadrants (supérieurs et inférieurs), en utilisant le comptage des doigts ou, si nécessaire le clignement à la menace.	0 Champ visuel normal 1 HLH partielle ou extinction visuelle 2 HLH complète 3 HLH double ou cécité corticale
4. Paralysie faciale (0-3) « Montrez les dents, levez les sourcils et fermez les yeux » Sur imitation si commande non effectuée ou manœuvre de Pierre Marie et Foix	0 Normal 1 Paralysie faciale (PF) centrale discrète 2 PF centrale nette (inférieure totale) 3 Double PF ou PF totale
5. Motricité des membres supérieurs 5.1 « Tendez le bras et la main gauche » (0-4) 5.2 « Tendez le bras et la main droite » (0-4) pendant 10 secondes	0 Normal 1 Résiste à la pesanteur (chute bras avant 10s) 2 Ne résiste pas (bras touche le lit avant 10s) 3 Ne lève pas le membre (contraction sans mouvement) 4 Aucun mouvement
6. Motricité des membres inférieurs 6.1 « Tendez la jambe gauche » (à 30°) (0-4) 6.2 « Tendez la jambe droite » (0-4) pendant 5 secondes	0 normal 1 résiste à la pesanteur (chute jambe avant 5s) 2 ne résiste pas (jambe touche le lit avant 5s) 3 ne lève pas le membre (contraction sans mouvement) 4 aucun mouvement

7. Ataxie des membres (0-2) « Mettez l'index sur le nez » « Mettez le talon sur le genou opposé » Manœuvre bilatérale	0 Normal ou impossible car paralysie ou aphasie 1 Ataxie d'un membre 2 Ataxie pour 2 membres 9 Amputation ou blocage articulaire
8. Sensibilité (0-2) Étudier la sensation à la piqûre, ou le retrait après stimulation nociceptive si confus ou aphasique (bras jambe face tronc, bilatéral)	0 Normale. 1 Hypoesthésie ou aphasie ou stupeur 2 Déficit sévère à total
9. Langage (0-3) « Décrivez la scène suivante » « Donnez-moi le nom de ces objets » « Lisez ces phrases » Si troubles visuels, faire identifier des objets dans la main et faire répéter des mots Evaluer l'écriture chez le patient intubé	0 Normal 1 Aphasie, mais communique 2 Communication quasi-impossible 3 Aphasie globale, mutisme, ou coma
10. Dysarthrie (0-2) « Répétez les mots suivants »	0 Articulation normale 1 Compréhensible 2 Incompréhensible, anarthrie ou mutisme 9 Intubation ou obstacle mécanique y compris chez les aphasiques
11. Extinction ou négligence Tester la sensibilité simultanée bilatérale Tester la perception dans les 2 champs visuels temporels simultanément Rechercher une anosognosie et une négligence visuo-spatiale	0 Pas d'extinction ou HLH complète (si pas d'extinction sensitive) et vice et versa ou aphasie et donne impression de percevoir 1 Extinction à une seule modalité 2 Extinction pluri-modale, ou négligence visuo-spatiale ou anosognosie
	SCORE TOTAL

5.2. Le score de Rankin modifié

0 : Aucun symptôme
1 : Symptôme sans aucune invalidité (capable de réaliser toutes les activités usuelles)
2 : Invalidité légère (incapable de réaliser toutes les activités usuelles mais capable de s'occuper seul de ses affaires)
3 : Invalidité modérée (nécessite aide mais marche seul)
4 : Invalidité importante (nécessite aide à la marche et besoins physiques corporels)
5 : Invalidité sévère (alité, incontinent, surveillance permanente)
6 : Décès

5.3. L'index de Barthel

1. Alimentation	Indépendant. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10
	Besoin d'aide par exemple pour couper	5
2. Bain	Possible sans aide	5
3. Continence rectale	Aucun accident	10
	Accidents occasionnels	5
4. Continence urinaire	Aucun accident	10
	Accidents occasionnels	5
5. Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Indépendant pour une distance de 50m, éventuellement avec des cannes	15
	Peut faire 50 m avec aide	10
	Indépendant pour 50 m dans une chaise roulante, si incapable de marche	5
6. Escaliers	Indépendant. Peut se servir de cannes	10
	A besoin d'aide ou de surveillance	5
7. Habillement	Indépendant. Attache ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles	10
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable	5
8. Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5
9. Toilettes	Indépendant. Se sert seul du papier hygiénique, chasse d'eau	10
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique	5
10. Transfert du lit au fauteuil	Indépendant, y compris pour faire fonctionner une chaise roulante	15
	Surveillance ou aide minime	10
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert	5
Score TOTAL (max=100) :		

5.4. Article : Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. By ROSSO et al. (2013).

Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke

Charlotte Rosso^{1,2,3,4,5*}, Romain Valabregue^{1,2,6}, Yohan Attal^{1,2,3}, Patricia Vargas^{1,2,3}, Marie Gaudron^{1,2,3,7}, Flore Baronnet^{4,8}, Eric Bertasi^{1,2,6}, Frédéric Humbert^{1,2,6}, Anne Peskine⁹, Vincent Perlberg^{1,10}, Habib Benali^{1,10}, Stéphane Lehéricy^{1,2,6,11}, Yves Samson^{1,2,3,4}

1 Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (CRICM), Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, **2** Inserm, U975; CNRS, UMR 7225, Paris, France, **3** COGIMAGE, CRICM, Paris, France, **4** APHP, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **5** IFR49, DSV/I2BM/NeuroSpin, Université Paris 11, Gif-sur-yvette, France, **6** Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR), Paris, France, **7** Service de Neurologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Tours, France, **8** NeuroImagerie Cognitive, INSERM U562, CEA NEUROSPIN, Saclay, France, **9** AP-HP, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **10** Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, INSERM UMR_S678, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **11** APHP, Service de Neuroradiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Abstract

Background: Motor outcome after stroke is associated with reorganisation of cortical networks and corticospinal tract (CST) integrity. However, the relationships between motor severity, CST damage, and functional brain connectivity are not well understood. Here, the main objective was to study the effect of CST damage on the relationship between functional motor network connectivity and hand motor function in two groups of stroke patients: the severely (n=8) and the mildly impaired (n=14).

Methods: Twenty-two carotid stroke patients with motor deficits were studied with magnetic resonance imaging (MRI) at 3 weeks, at 3 and 6 months. Healthy subjects (n=28) were scanned once. The CST injury was assessed by fractional anisotropy values. Functional connectivity was studied from a whole-hand grip task fMRI in a cortical and cerebellar motor network. Functional connectivity indexes were computed between these regions at each time point. The relationship between hand motor strength, ipsilesional CST damage and functional connectivity from the primary motor cortex (M1) was investigated using global and partial correlations.

Findings: In mildly impaired patients, cortico-cortical connectivity was disturbed at three weeks but returned to a normal pattern after 3 months. Cortico-cerebellar connectivity was still decreased at 6 months. In severely impaired patients, the cortico-cortical connectivity tended to return to a normal pattern, but the cortico-cerebellar connectivity was totally abolished during the follow-up. In the entire group of patients, the hand motor strength was correlated to the ipsilesional functional connectivity from M1. Partial correlations revealed that these associations were not anymore significant when the impact of CST damage was removed, except for the ipsilesional M1-contralateral cerebellum connectivity.

Conclusion: Functional brain connectivity changes can be observed, even in severely impaired patients with no recovery. Upper limb function is mainly explained by the CST damage and by the ipsilesional cortico-cerebellar connectivity.

Citation: Rosso C, Valabregue R, Attal Y, Vargas P, Gaudron M, et al. (2013) Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. PLoS ONE 8(9): e73164. doi:10.1371/journal.pone.0073164

Editor: Wieslaw Nowinski, Biomedical Imaging Lab, Agency for Science, Singapore

Received: March 18, 2013; **Accepted:** July 18, 2013; **Published:** September 27, 2013

Copyright: © 2013 Rosso et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was partially supported by the IFR 49 institute (Institut Federatif de Recherche n°49, Gif sur Yvette, France). The research leading to these results has received funding from the program "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: charlotte.rosso@gmail.com

Introduction

Motor outcome after stroke is associated with the cerebral reorganisation of local and remote cortical areas, leading to restore a functionally efficient motor network [1–3]. Several

longitudinal fMRI studies have described time-related changes of brain activation during the recovery of the paretic hand [4–17]. These studies and three recent meta-analyses [18–20] have shown that, in patients with good recovery, the activation pattern during paretic hand movement tended to return toward

the original state. In contrast, in patients with poor recovery, the abnormal activations persisted. On the other hand, motor outcome or cerebral reorganisation seems also to depend on the location of the infarct lesion, especially the damage in the corticospinal tract (CST) [2,6,21–31]. The relationship between longitudinal functional changes and CST integrity has been assessed in only a few studies [4,6,13]. Many of these studies included only small subcortical lesions, and nearly all of them included patients who had already well recovered voluntary hand function [4,5,7,8]. Few studies have included severely impaired patients with no movement of their affected hand [6,12,13,17]. Conversely, the extent to which these results could be applied in patients with severe motor deficits is not well defined. However, severely impaired patients may provide useful data concerning the relationship between descending fibers integrity and longitudinal fMRI changes in cortical regions and in the cerebellum.

More recently, previous studies have used a connectivity-based approach to understand reorganisation processes in stroke [32–36]. Effective and functional connectivity could reflect the interaction between two regions that can be abnormal in patients with residual functional impairment even in spite of normal motor-related activations [1,3,37,38]. A recent study has investigated the impact of CST integrity on functional connectivity using resting state fMRI [32]. The authors showed that upper limb function was associated with CST integrity and inter-hemispheric connectivity in a motor network. They underlined the difficulty in disentangling the relative contribution of functional connectivity and CST damage on the motor performance of the affected hand.

Overall, these studies have highlighted the close relationship between the severity of hand motor impairment, the anatomical damage of the motor network, and the changes in the brain activity or functional connectivity, but few have integrated these informations together. Moreover, even though the role of some cortical areas is clear in the recovery process (essentially the ipsilesional primary motor cortex), their relative and independent contributions, removing the effect of the descending pathway injury, have not been extensively studied, including the contribution of the cerebellum. For the latter, two studies using resting-state [39] and task-based fMRI [40] have demonstrated that the functional interaction between the ipsilesional M1 and the contralesional cerebellum was decreased in stroke patients. However, these studies did not investigate the contribution of this dysfunctional cortico-cerebellar interaction in the hand motor deficit.

To this aim, we conducted a multimodal MRI study to analyze the following: (1) first, to characterise CST injury and the longitudinal changes in brain functional connectivity in two groups of patients with different outcomes: the severely (no movement of the paretic hand) and mildly impaired (able to move the paretic hand) stroke patients; and (2) second, to disentangle the relationship between the CST injury, the changes in the functional connectivity of the motor network, and the affected hand function.

Our hypotheses were as follows: (1) the severity of hand motor impairment is related to the extent of the CST damage [21–31]; (2) the hand motor impairment may be explained by

some dysfunctional interactions in the cortico-cortical [33–35] and cortico-cerebellar motor networks [39,40] and (3) the association between hand motor impairment and the dysfunctional interactions in the motor network could be a reflection of its association with CST integrity [32].

Materials and Methods

Population

Fourty ischemic stroke patients and 28 healthy volunteers were prospectively recruited between January 2010 and January 2012. Patients were longitudinally examined at three time points: three weeks (V1), three months (V2) and six months (V3) after stroke onset. Inclusion criteria were as follows: (1) a first-ever ischemic stroke, (2) an initial MRI was performed within twelve hours of stroke onset and confirmed an ischemic lesion in the middle cerebral artery territory, and (3) a neurological deficit score of ≥ 1 on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in the motor items. Patients who met the following criteria were not included: (1) younger than 18 years old or under the care of a legal guardian, (2) functionally dependent before the stroke (modified Rankin score > 2), (3) displaying severe white matter lesions (Fazekas score > 2), or (4) addicted to alcohol or drugs, or diagnosed with a life-threatening pathology that would potentially limit the 6-month follow-up visit. We subsequently excluded 18 patients because they did not complete the entire protocol within three visits ($n=12$), failed the fMRI task because of head motion ($n=4$), or experienced difficulty in understanding the task ($n=2$). Therefore, only 22 patients were ultimately included in the study. These 22 patients were then divided in two groups based on their motor outcome at V1, i.e. their ability to move the paretic hand: (1) a mildly motor impaired group (M group), including patients who could perform a fist closure movement with the paretic hand at V1 ($n=14$); and (2) a severely motor impaired group (S group), including the patients with complete motor hand deficit at V1 ($n=8$). All patients were given standard physiotherapy according to their deficits.

Healthy volunteers were recruited of the same age, handedness and gender compared to the patients. They underwent clinical assessment and multimodal MRI at a single time point. The study was approved by the local ethic committee of the Pitié-Salpêtrière Hospital in 2009. Written informed consent was obtained from each participant or from a legal proxy/family member if the patient had severe language disturbances or neglect.

Clinical examination

The motor function of the patients was evaluated upon admission to the hospital (<12 hours, D0), at day seven (D7), and at each visit of the research protocol (V1, V2, V3) by using the motor upper limb capacity of the NIHSS score, which included items 5a or 6a depending on the side of the paretic hand (NIHSS-mu, up to 4 for a complete monoparesia) [41]. In addition, the maximal hand grip strength (mGS) was recorded three times and averaged at each visit (V1, V2, V3) using a specific device (MIE, Medical Research Ltd., (<http://www.mie-uk.com/pgripmyo/index.html>), please see supporting information

file S1 for a more detailed description of the device). The mGS ratio was calculated as the mGS of the affected hand divided by the mGS of the unaffected hand. The Edinburgh Handedness Inventory (EHI) was performed to establish the laterality manual coefficient before the stroke event.

Healthy volunteers were tested using the maximal grip strength ratio (dominant vs. non dominant hand) and the EHI.

MRI

All images were acquired with a 3T Siemens Trio MR Scanner. The MRI protocol included anatomical and functional sequences at each visit. A 12-channel head matrix coil was used. Head movements were restricted with foam pads. Subjects received instructions through sound-attenuating headphones. Patients were filmed with a camera during scanning in order to monitor mirror movements and to control the task.

Anatomical imaging. The MRI protocol included 3D-T1-SPGR (TR=2.3 s; TE=4.18 ms; flip angle=9°; TI=900 ms; matrix=240x256; voxel size=1x1x1 mm³; 176 slices), and spin-echo echo-planar diffusion tensor imaging (TR=10 s, TE=87 ms, FOV=256x256 mm², slice thickness= 2 mm, 60 slices, 30 gradient encoded directions with a b-value of 1000 s/mm² and 6 non diffusion-weighted volumes).

Functional MRI. BOLD contrast images were acquired using an echo-planar pulse sequence (TR=3 s, TE=25 ms, flip angle=90°, matrix=100x100, voxel size= 2x2x2.5 mm³, 47 volumes+ 6 volumes of dummy scans).

The motor task was a block-design, self-paced whole-hand grip task in which the subjects held an MRI-compatible device in their hand. This device was connected to a pressure transducer, which recorded and monitored the subject's performances (frequency of the hand grip) during scanning (see supporting information file S1 for a more detailed description of this device). Self-paced condition was chosen instead of an imposed rate since both movement conditions activated a common motor network [42] and self-paced is less stress-full, requires less attention and probably leads to less head motions for the more impaired patients. Instructions were provided with auditory cue words as follows: "action" was used to initiate the alternation of hand squeezing and releasing the grip device until hearing the command "stop". In severely motor impaired patients who were unable to move the paretic hand, the instructions were to attempt to move during the activation periods and to rest during the rest periods, as they did with the non-paretic hand. These instructions were similar to the instructions given in previous studies [12,13]. Only patients that understood the instructions and performed the task correctly with the unaffected hand were retained in the study. Careful attention was paid for every patient in order not to move the elbow and shoulder simultaneously with the hand. No mirror movement was noted. The paradigm consisted of 3 blocks of activation alternating with 4 blocks of rest. Each block lasted 20 seconds. Each hand was analysed in a separate run. All subjects were trained once for each hand to perform this motor task prior to entering the MR scanner device.

Image processing

Anatomical images. Fractional anisotropy (FA) values in the CST were computed at V1 by using a CST template on each subject's normalised FA maps as described previously [43]. DTI image processing was then carried out using FSL software tools from the FMRIB Software Library (University of Oxford, UK; FSL, v. 3.3. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Diffusion images were corrected for eddy current distortions, and FA maps were generated using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) [44]. All pre-processed FA maps were normalised in Montreal Neurological Institute space (MNI <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). For each normalized FA map, we performed a careful visual check for misregistration. To verify any potential residual errors, we computed the averaged FA maps in both healthy subjects and patients. Next, FA maps were compared by merging these maps with the CST template (see Figure S1 in Information S1). The CST template (obtained from histological data available at <http://www.fz-juelich.de> [45]) was superimposed onto each subject's normalised FA map. The mean FA values were measured in the ipsilesional and contralateral CST. Segmentation of the CST template was employed because a comparison between this approach and tract-specific analyses using probabilistic tractography showed similar correlations with the behavioral measurements and a better correlation with the BOLD signal in a preliminary study [43].

Infarct volumes were delineated on the FLAIR images at V1 in the normalised space by interactive manual outlining using the MRICron software (<http://www.cabiatl.com/micro/mricron>). Periventricular white matter was visually assessed as damaged by a trained neurologist if the infarct lesion overlapped with the corona radiata or the centrum semi-ovale.

Functional images. Functional images were processed using SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and Matlab. All volumes were realigned to the first fMRI volume and co-registered with the anatomical images. An additional toolbox (ArtRepair, <http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>) was used to detect and correct for inter-scan fast motions. This type of motion correction has been previously used to better correct the data compared to the matching of mean head motions [46]. Volumes with a motion greater than 0.5 mm/TR, i.e., >1.5 mm (default parameters) were considered corrupted. If more than one-third of the functional sequences consisted of corrupted volumes with fast motion, the entire fMRI sequence was rejected for the analysis, and the patient was removed from this study. If less than one-third of the volumes were corrupted, then the functional sequence was repaired using linear interpolation (see supporting information file S1 for a more detailed description).

fMRI images were then normalised to the T1 template of SPM8 in the MNI space using the transformation matrix from anatomical images (3DT1) and smoothed using an isotropic 8 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel. Each BOLD-time series' normalisation was visually checked, and careful attention was paid to ensure that the regions of interest selected for the functional connectivity analysis were well positioned. In addition, we computed the average of the

normalised BOLD-time series in patients and healthy subjects to compare the registration at specific z-coordinates of the ROIs (see Figure S2 in Information S1).

SPM contrast images for the first level for each subject were obtained using the general linear model, designed to detect brain activation related to the paretic hand movement with the default parameters (deconvolution with the canonical hemodynamic response function and high pass filtering fewer than 128 s). Functional images of left-sided stroke patients were flipped along the midsagittal plane so that all subjects could be treated as though the task had been performed with the left hand. Thus, the right hemisphere was the ipsilesional hemisphere (IL), related to the movement of the paretic hand. The left hemisphere was the contralesional (CL) hemisphere. The contrast images from each individual were then analysed using one-sample t-tests with age and mGS as confounding covariates in each group of patients. The height threshold was selected at $p < 0.01$. The clusters were then considered significant at $p < 0.05$, which was corrected for multiple comparisons.

In order to define the motor network, healthy subjects were divided in two groups matched for age ($p = 0.94$), gender ($p = 0.99$) and handedness ($p = 0.64$). The first group ($n = 14$) was used to determine the motor network for subsequent region-of-interest (ROI) analyses (mean age: 54, IQR: 56–64; mean laterality coefficient: 0.75, IQR: 0.92–1 and sex ratio (M/F): 71%). The second group ($n = 14$, referenced as HS group) was used as a control group for comparison with stroke patients. In the first group of healthy volunteers, Regions of Interest (ROIs) were defined using activation maps of the action vs. rest periods of the dominant and non-dominant hands separately, with age and mGS ratio as covariates (one-sample t-test, height threshold of $p < 0.001$, cluster corrected at $p < 0.05$ for multiple comparison, Figure 1A, 1B). There was no significant difference in the brain activations of the dominant vs. non-dominant hand in this sample of healthy subjects (see Figure S3 in Information S1). The ROIs were determined using the MarsBar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>) as spheres with 6-mm radii centered on the peak coordinate of each of the following activated regions: primary motor cortex (M1), lateral premotor cortex (PMC, BA 6), prefrontal cortex (PFC, BA 9), associative parietal cortex (PAR, BA 40), putamen (PUT), supplementary motor area (SMA, BA 6) and contralateral cerebellum (CER) (Figure 1C). The right hemisphere was activated in response to movements of the non-dominant hand, which corresponded to the IL hemisphere in stroke patients. The left hemisphere was activated in response to the movement of the dominant hand, which corresponded to the CL hemisphere in stroke patients. However, two ROIs (PAR and PUT) completely overlapped with the lesions in six and twelve patients, respectively. Thus, these two ROIs were excluded from this network. The other ROIs did not present a significant overlap with the patients' lesions (no more than 30%). The IL hemisphere network included the IL M1, IL PMC, IL PFC, IL SMA and the CL cerebellum. Conversely, the CL motor network included the CL M1, CL PMC, CL PFC, CL SMA and the IL cerebellum.

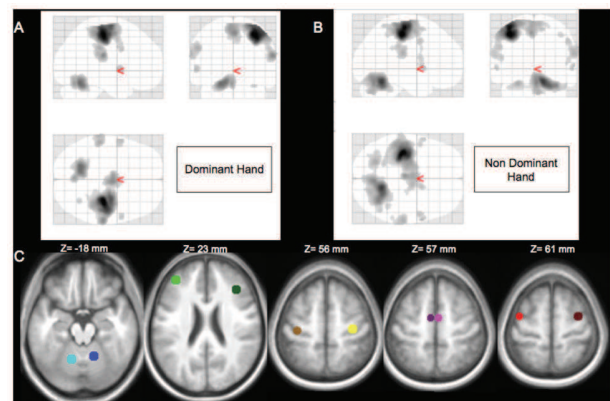


Figure 1. Determination of the motor network of interest in healthy subjects ($n = 14$). SPM (T) contrast for the dominant (A) and the non-dominant (B) hand movement. The results are displayed on a 'glass brain,' shown from the right side (top left image), from behind (top right image), and from above (bottom left image). Clusters are significant at $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons. (C) Overlap of the regions of interest (ROIs) on the MNI T1 template. Cerebellar ROIs are represented in blue ($x = -14$, $y = -58$, $z = -18$ mm for the left, and $x = 14$, $y = 54$, $z = -18$ for the right hemisphere); prefrontal cortex ROIs are represented in green ($x = -38$, $y = 42$, $z = 22$ mm for the left and $x = 38$, $y = 30$, $z = 24$ for the right hemisphere); primary motor cortex ROIs are represented in yellow ($x = -36$, $y = -22$, $z = 52$ mm for the left, and $x = 34$, $y = -20$, $z = 54$ for the right hemisphere); supplementary motor area ROIs are represented in pink ($x = -6$, $y = -6$, $z = 58$ mm for the left, and $x = 4$, $y = -6$, $z = 58$ for the right hemisphere); and the lateral premotor cortex ROIs are represented in red ($x = -40$, $y = -4$, $z = 58$ mm for the left and $x = 34$, $y = -4$, $z = 60$ for the right hemisphere). Right hemisphere is on the right side.

doi: 10.1371/journal.pone.0073164.g001

Functional connectivity between ROIs was analysed in each subject at each time point (V1, V2 and V3) with NetBrainWork software (GNU GENERAL PUBLIC LICENSE Version 3, 29 June 2007, <https://sites.google.com/site/netbrainwork/>). The fMRI time-series were initially corrected against physiological noise using CORSICA [47]. Accordingly, CORSICA was used to remove the fluctuations of no interest, which corrupted the BOLD signal, including rapid and slow head movements, physiological activity (breathing and heartbeat) and potential acquisition artifacts, to achieve structured noise reduction and to improve any subsequent detection and analysis of the signal fluctuations related to neural activity. Functional connectivity indexes were calculated as the correlations between any 2 ROIs in both hemispheres and between hemispheres (inter-hemispheric). Among all correlations, we focused the analysis on the inter-hemispheric homologous regions (i.e., M1 with M1, PMC with PMC, etc.) and the intra-hemispheric correlations between cortical areas and between cortical areas and the contralateral cerebellum.

Statistical Analysis

Descriptive statistics. Descriptive statistics were performed using the median/mean and interquartile range (IQR) or standard deviations (SD). Comparisons of the proportions were performed using the chi-square test. For the between group analysis, quantitative variables were compared using non-parametric tests due to non-normal distributions and the small sample size in each group. The Kruskal-Wallis test was used to verify that the two groups of patients and healthy subjects were well matched for age, gender and handedness as well as between the two groups of patients for time delay between stroke and for each of the three visits.

In patients, the longitudinal analysis in each group of patients on the mGS and NIHSSmu, for which the distributions were not normal, was performed using the Friedman test for the factor session (V1, V2, V3). Post-hoc Wilcoxon tests were performed to compare between time points.

For the mean FA values in the CST, which followed a Gaussian distribution, a repeated-measures ANOVA was performed with the factor session as a within-subject factor and the factor group as a between-subject factor. Post-hoc t-tests were then used to compare the mean FA values at each time point (paired-t-tests) and between groups (independent t-tests). All of the descriptive statistical analyses were performed using MedCalc software (version 9.3.2.0, Mariakerke, Belgium), except for the Friedman test, which was performed using SPSS (version 20).

Characterisation of functional connectivity changes in stroke patients

For functional connectivity indexes, the correlation matrix displayed 45 correlations (10 within the IL motor network, 10 in the CL motor network and 25 inter-hemispheric correlations, including 5 inter-hemispheric homologous correlations). Between-region correlations were normalised using a Fisher transformation. Resulting Z-scores were thresholded to obtain significant correlations at $p < 0.05$, FDR-corrected for multiple comparisons (False Discovery Rate) [48], which corresponded to a correlation coefficient of 0.245. Group differences of functional correlation indexes were inferred from the data using a fixed-effects group approach and a Bayesian group analysis with numerical sampling scheme [49]. Probability of differences between groups > 0.9 was considered significant [50].

Correlation analysis between CST damage and functional connectivity with hand motor impairment in stroke patients

First, to study and examine the relationship between the imaging variables and hand motor function, we used global correlations between the functional connectivity indexes of the M1 and grip strength ratio using Spearman's rank coefficient (with a 95% confidence interval) as well as between the FA values in the IL CST. Connectivity indexes in M1 were analysed in the IL motor network (IL M1-CER, M1-SMA and M1-PMC), the CL motor network (CL M1-PMC and M1-SMA), and between hemispheres (inter-hemispheric = IH, M1-M1). These correlations were also normalised using a Fisher transformation and were FDR-corrected for multiple

comparisons. We further examined the partial correlation coefficients between grip strength ratio and functional connectivity indexes to remove the effect of changes due to FA in the CST. Partial correlation coefficients measure the degree of association between two variables (i.e., grip strength ratio and functional connectivity indexes from M1) while removing the effect of controlling random variables (i.e., FA values in the ipsilesional CST) [52]. The R^2 value calculated using the global and the partial coefficients were compared to evaluate the relative weight of CST damage on the correlation between grip strength ratio and functional connectivity indexes. Before, since it has been previously reported that stroke patients could exhibit bilateral deficits in dexterity [51], we analyzed the z-scores of the mGS of the unaffected hand normalized against the mGS of the non-dominant hand in healthy subjects to demonstrate that the mGS of the unaffected hand was a valid form of measure. To achieve this, we used the following formula (mGS of the unaffected hand for each patient *minus* mean mGS of the non-dominant hand *divided by* the standard deviation of the mGS of the non-dominant hand in the healthy subjects). Next, these z-scores were analyzed against the null hypothesis using a one-sample-t-test. We found no significant difference at V1 (mean: -0.07, SD: 0.16; p : 0.06), V2 (mean: -0.22; SD: 0.15; p : 0.16) and V3 (mean: -0.34; SD: 0.21; p : 0.12).

Finally, to verify that these relationships were specific to the motor network, we performed exactly the same analysis using a visual network at V1 (including two ROIs in the right and the left primary visual cortices) as a control network.

Results

Population

The baseline and follow-up characteristics of the 2 groups of patients and healthy volunteers are presented in table 1 (and see table S1 in supporting information file S2 for individual characteristics). Age ($p = 0.16$), gender ratio (M/F, $p = 0.2$), and laterality quotient by the EHI ($p = 0.3$) did not differ between the 3 groups. The median time delay between stroke and each of the three visits was identical in the two groups of patients (median, IQR at V1: 25 (15–35) vs. 28 days (22–34), $p = 0.9$; median, IQR at V2: 93 (89–95) vs. 88 days (83–94), $p = 0.9$; median, IQR at V3: 233 (204–254) vs. 213 days (196–221), $p = 0.95$, for the mildly and severely impaired groups, respectively).

Motor profile of patients

Mildly impaired patients exhibited mild motor deficits upon admission (mean NIHSSmu: 1.7, IQR: 1–3). There was an overall improvement in the NIHSSmu with time ($p < 0.0001$). Post-hoc Wilcoxon tests showed that mildly impaired patients presented a rapid improvement in the NIHSSmu between the day of admission and day 7 ($p < 0.0005$). The NIHSSmu returned to normal values (0) before the research protocol (V1), indicating that mildly impaired patients no longer exhibited proximal upper limb impairment. The mGS ratio did not improve with time (p : 0.91) but was smaller compared to healthy subjects at V1 ($p < 0.004$), V2 ($p < 0.007$) and V3

Table 1. Clinical characteristics of patients and healthy subjects.

Mean, IQR	S group n=8	M group n=14	HS group n=14
Age (years)	44 (35-53)	57 (45-64)	53 (42-64)
Sex ratio (M/F, %)	5/8 (62%)	8/14 (57%)	5/14 (36%)
EHI quotient	0.89 (0.87-1)	0.62 (0.670-1)	0.82 (0.91-1)
FA in damaged CST	0.268 (0.249-0.288)	0.381 (0.355-0.411)	0.378 (0.364-0.397)
FA in normal CST	0.370 (0.362-0.390)	0.398 (0.377-0.423)	0.413 (0.382-0.444)
mGS ratio			
V1	0 (0-0)	0.91 (0.72-1.05)	1.18 (1.09-1.31)
V2	0 (0-0)	0.92 (0.84-1.04)	
V3	0 (0-0)	0.93 (0.77-1.07)	

Values are the means and interquartile ranges (IQR). Abbreviations: M: mildly impaired patients, S: severely impaired patients, HS: healthy subjects, mGS: the maximal grip strength ratio of the affected hand, EHI: Edinburgh Handedness Inventory, FA: fractional anisotropy values, CST: corticospinal tract.

($p < 0.003$) indicating that there was a persistent and stable decrease in the strength of the affected hand during the 6-months follow-up period. Despite this lack of strength, the frequency of the paretic hand movements into the scanner was similar to those of the healthy subjects (median and IQR: 0.93 Hz, 0.58-1.29 vs. 0.92 Hz, 0.78-1.13).

Severely impaired patients demonstrated a different motor profile. Hand function did not recover at all because the NIHSSmu and the mGS ratio did not improve over time (see table 1). Patients were unable to move their paretic hand throughout the entire study.

Anatomical damage

In the entire sample of patients, there was an over-all significant effect of the factor time on the mean FA values of the IL CST ($F(1,20) : 9.53, p : 0.006$). Post-hoc paired-T-tests revealed that the FA values in the entire sample of patients were similar between V1 and V2 (mean $\pm$ SD: 0.334 ± 0.059 vs. $0.331 \pm 0.067, p : 0.63$) but decreased between V2 and V3 (mean FA $\pm$ SD at V3 : $0.319 \pm 0.071, p : 0.01$).

Mildly impaired patients displayed smaller lesions (mean infarct volume 34 cm^3 ; IQR: 2-51, $p=0.007$) than the severely impaired patients, less frequently involving the periventricular white matter (28.5%, 4/14, $p=0.02$) (Figure 2A). The CST was involved in 71% of patients (10/14) with a mild degree of damage. The FA values in the ipsilesional CST were significantly higher than those in the severely impaired group ($p < 0.0001$, Table 1).

Extensive lesions (mean infarct volume 101 cm^3 ; IQR: 59-155) involving the periventricular white matter were observed in 88% (7/8) of severely impaired patients (Figure 2B). The CST was affected in all patients. The FA values in the ipsilesional CST were markedly decreased compared to healthy subjects or mildly impaired patients ($p < 0.0001$).

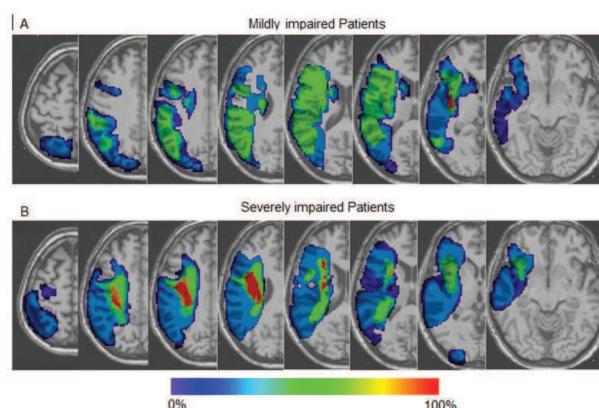


Figure 2. Localisation of infarction. Overlap of infarct lesions on a T1 anatomical template in (A) mildly impaired patients ($n=14$) and (B) severely impaired patients ($n=8$). Colour bar indicates the proportion of patients with infarction for each voxel.

doi: 10.1371/journal.pone.0073164.g002

Characterisation of functional connectivity changes over time in the motor network

Figures S1 and S2 (in Information S2) provide the functional activation maps at the group level for the motor task compared with rest for each group of patients and at each time point. Figure 3 presents the connectivity values for hand movements in healthy subjects and of the paretic hand in patients. In healthy subjects, correlations were significant in both hemispheres for M1-SMA, M1-PMC, PMC-SMA and between the right cortical regions (SMA, PMC and M1) and the contralateral cerebellum. Correlations were also significant between all inter-hemispheric homologous regions. In the ipsilateral hemisphere corresponding to the CL hemisphere in patients, the PFC-PMC correlation was also significant.

In the mildly impaired group at V1, the main differences included *reduced* correlations between cortical regions in the IL hemisphere and the contralateral cerebellum, reduced correlations between both M1s, and *increased* correlation between CL PMC-SMA in the healthy hemisphere. At V2, the CL motor network correlations returned to normal. At V3, IH correlation between M1s returned to baseline values, but reduced correlations between cortical regions in the IL hemisphere and the contralateral cerebellum persisted.

In the severely impaired group at V1, the main differences included reduced correlations between cortical regions in the IL hemisphere (M1-SMA, M1-PMC, PMC-SMA), reduced inter-hemispheric correlation between both PMCs and M1s, and the disappearance of the correlations between IL cortical regions and the contralateral cerebellum. Two correlations were increased in the CL hemisphere (CL PMC-SMA and CL M1 to IL cerebellum). Overall, decreased correlations in the IL hemisphere persisted at V2 as well as the increased correlation between CL PMC and SMA. In the CL hemisphere, there were also increased correlations between inter-hemispheric PFCs and CL PMC-M1. At V3, these correlation values returned to

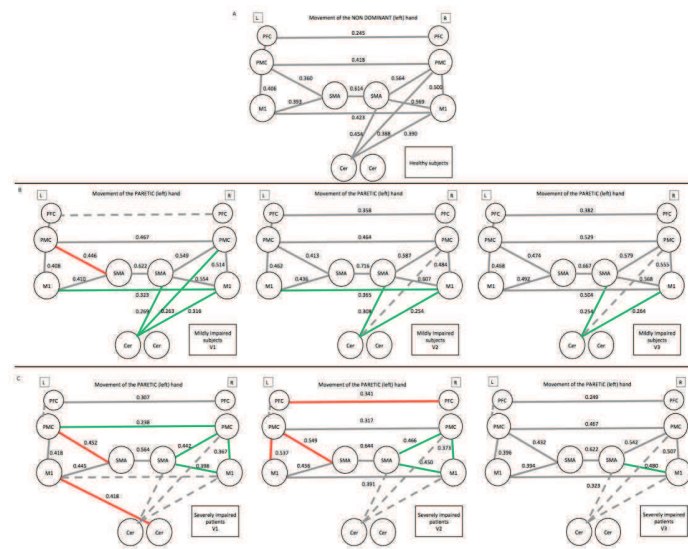


Figure 3. Functional connectivity during hand movements. (A) Movements of the left hand in healthy subjects, and of the paretic hand in (B) mildly impaired and (C) severely impaired patients.

In patients, grey lines indicate that correlations were normal and identical to the healthy subjects, red lines indicate that correlations were increased, and green lines indicate that correlations were reduced compared with healthy subjects. Dotted lines indicate that the correlation is not significant in the group of patients. The level of the significant correlations is indicated near the corresponding line. Abbreviations: L: left, R: right, V1, V2 and V3: visit 1, 2 and 3.

doi: 10.1371/journal.pone.0073164.g003

normal values, except for that of the IL M1-SMA correlation, which remained decreased. Correlations between IL cortical regions and the contralateral cerebellum remained not significant at all time points.

An additional cross-sectional analysis, which included 5 additional patients at V1, is presented in the supporting information file S2.

Correlation analysis between CST damage and functional connectivity with hand motor function in stroke patients

CST damage in the entire group of patients was highly correlated with the grip strength ratio of the affected hand at V1 ($\rho = 0.853$; 95%CI: 0.674–0.937, $p = 0.0001$) but also at the end of follow up at V3 ($\rho = 0.815$; 95%CI: 0.553–0.909, $p = 0.0001$).

The global correlations were significant at V1 for the functional connectivity indexes in M1 in the IL hemisphere (IL M1- CL CER, IL M1-SMA and IL M1-PMC, Table 2). Only the IL M1- CL CER correlation remained significant at follow-up ($p = 0.006$ at V3). Grip strength ratio did not correlate with functional connectivity values in the CL motor network ($p < 0.6$). Once the possible contribution of the CST damage on the functional connectivity was removed by partial correlation, only the IL M1-CL CER correlation remained significant. Nevertheless, the proportion of the variance of the grip strength ratio explained by the IL M1-CL CER functional connectivity (the R^2 values) decreased from 52% to 15% after removing the effect of the CST damage on the global correlation. This partial correlation was still significant with the grip strength ratio at V3 ($p = 0.005$). In addition, when the infarct volumes also accounted for the

Table 2. Global and partial (removing the impact of the CST injury) correlations (with 95% CI) between grip strength ratio and functional connectivity in M1.

	Global correlation with the grip strength ratio	Partial correlation with the grip strength ratio
IL M1-CER functional connectivity	0.719* (0.427, 0.875)	0.388* (-0.040, 0.696)
IL M1-PMC functional connectivity	0.578* (0.207, 0.804)	0.284 (-0.156, 0.630)
IL M1-SMA functional connectivity	0.476* (0.068, 0.748)	0.372 (-0.059, 0.696)
IH M1-M1 functional connectivity	0.350 (-0.084, 0.672)	0.119 (-0.319, 0.515)

Abbreviations: IH: interhemispheric, CL: contralesional hemisphere, IL: ipsilesional hemisphere, M1: primary motor cortex, PMC: premotor cortex, CER: cerebellum, SMA: supplementary motor area. * $p < 0.05$.

control covariate using the mean FA values, the R^2 did not significantly decrease (R^2 : 15 vs. 12.6%, $p = 0.83$).

In the control visual network, there was a decreased interaction between both occipital regions in the mildly and severely impaired patients compared to the healthy subjects (mean $\pm$ SD correlation in the mildly impaired patients: 0.618 ± 0.029 ; in the severely impaired patients: 0.630 ± 0.035 and in the healthy subjects: 0.705 ± 0.021). No significant difference was observed between the mildly and severely impaired patients. This functional connectivity index was correlated

neither with the mGS ratio ($p: 0.80$), nor with the IL CST damage ($p: 0.65$).

Discussion

The comparison between severely and mildly impaired patients showed several important differences. Patients with severe impairment presented 1) reduced cortico-cortical interactions in the damaged hemisphere and increased interactions in the contralesional hemisphere that tended to normalize with time despite a lack of recovery of hand motor function, 2) abolished connectivity between damaged cortical areas and the contralesional cerebellum that did not recover with time, and 3) severe CST damage. Conversely, mildly impaired patients had activation and functional interactions levels in the cortex similar to that of healthy subjects at the end of the follow-up period, but reduced cortico-cerebellar functional connectivity with moderate involvement of the CST. Upper limb function was highly correlated with CST integrity and functional connectivity of the damaged motor cortex. The main determinant of upper limb motor function was the amount of CST damage, followed by the ipsilesional M1 – cerebellum functional connectivity, which remained involved in hand motor impairment independently of the degree of CST damage.

Characterisation of functional brain connectivity changes in severely and mildly impaired stroke patients

Mildly impaired patients exhibited transitory dysfunctional interactions between cortical areas but showed persistent reduction in functional connectivity between cortical motor areas and the contralateral cerebellum. In contrast, cortico-cerebellar functional connectivity was completely abolished in severely impaired patients. In these patients, reduction in cortico-cortical functional connectivity that was observed at 3 weeks returned to normal values at 6 months, except for a persistent decrease in M1-SMA interactions in the damaged hemisphere, in line with previous studies [33]. Overall, these results suggest that recovery of normal levels of functional interactions in the cortex is not necessarily associated with good recovery of motor function. Nevertheless, some of the transitory abnormalities of the cortico-cortical network observed in severely impaired patients, such as the increased interactions between both the PFCs at V2, might be a reflection of the attentional and motor planning demands because the subjects had attempted to perform the movement without success. In contrast, the absence of connectivity between the damaged motor areas and the contralateral cerebellum is associated with poor outcome and is probably a consequence of the disruption of descending tracts, such as the cortico-pontine tract, which travel through the corona radiata and the internal capsule [53–55].

Correlations between anatomical damage, functional changes and hand motor function

In agreement with previous studies, we found that greater CST damage was globally associated with greater severity in hand motor deficits [22,23,26,28]. Here, we further investigated

the link between CST damage, functional connectivity changes and motor impairment. The main results were the followings: (1) cortico-cortical functional connectivity during motor task in the damaged M1 correlated with grip strength of the affected hand, but this correlation was no longer significant when the contribution of the CST damage was removed; (2) functional connectivity of the undamaged motor cortex and between hemispheres did not correlate with affected hand function; and (3) the ipsilesional cortico-cerebellar functional connectivity correlated positively with the grip strength ratio, even when removing the contribution of the CST,

In contrast to the present findings, previous study reported that CST damage correlated better with inter-hemispheric than with functional connectivity in the damaged hemisphere [32]. This apparent disagreement may be due to differences in patients' status during MRI acquisition: resting state in [32] versus movement performance here, as abnormal coupling between motor regions in stroke patients differed during movement and rest [34].

The partial correlation coefficient approach suggested that M1 – cerebellar functional connectivity played a role in hand grip strength recovery independently from the degree of CST damage. The importance of the cerebellum in motor function after stroke was first suggested by the observation of the cerebellar diaschisis in PET studies [56,57] and by the presence of a correlation between cerebellum activity and recovery in fMRI studies [14]. Connectivity changes between the damaged M1 and the contralesional cerebellum has already been reported in motor stroke patients [39,40] but the contribution of this M1-cerebellum interaction in the hand motor impairment was not described. Indeed, this may have potential therapeutic implications. For instance, the cerebellum may represent a potential target for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) that is currently being tested as a therapeutic tool in stroke patients in ipsi- or contralesional M1s [58,59]. In patients with mild or moderate CST damage, non-invasive brain stimulation techniques may focus on facilitating the cortico-cerebellar connectivity. Moreover, stimulation of the damaged primary motor region probably involves both transcallosal and cortico-cerebellar effects via the descending motor pathway. Stimulation of these descending tracts may provide an explanation to the observation that stimulation of the ipsilesional M1 improved better motor function than inhibition of the contralesional M1 [58]. Recently, Ziemann et al (2013) have also reported in healthy subjects an increased excitability of M1 when they targeted in a paired-associative stimulation protocol the cerebellum with the primary motor cortex [60].

Limitations

There are several limitations to our study. First, although the total sample size was in the higher range of published longitudinal fMRI studies, the number of subjects in each subgroup was relatively low, limiting the intra-subgroup analysis. Secondly, we included severe stroke patients with no residual hand function. In these patients, it is difficult to ensure that subjects actually performed the task, as there was no motor output. BOLD signal changes depend on task performance but task performances reflect also the size and

the location of the lesion [13]. We ensured that severely impaired subjects completed the task with the unaffected hand, demonstrating that they understood the instructions and suggesting that they actually tried to move the affected hand accordingly. In addition, the BOLD signal changes and functional connectivity evolved with time and returned to normal values in the cortex for the latter, despite the lack of movement of the affected hand. We speculated that the functional changes in this group were related to inefficient brain processes that were associated with plasticity (with no changes in behavior) or that application of the instructions for the motor task might require less effort with time. Thirdly, subjects were followed from 3 weeks to 6 months after the stroke, and changes may have occurred before and after this period of time that were not captured here. However, it seems unlikely that severely impaired patients would have regained hand function after this time [61]. Nevertheless, it would be interesting to determine if persistent dysfunction at 6 months would remain stable at 1 year. Another limitation is that motor reorganization after stroke is known to recruit other areas. These areas may be missed when using this approach where the configuration of the healthy subjects' motor network to the patients is applied. Finally, it was not possible to include the putamen and the associative parietal cortex in the motor network analysis as these structures were severely damaged by the infarct in more than half of the patients. This would have directly impacted the BOLD signal changes. Therefore, in the analysis, we only included regions that were not entirely damaged by the infarct.

In conclusion, changes in functional brain connectivity were observed longitudinally in remote infarcted areas, even in

severely impaired patients with no recovery. The main difference in the functional pattern between severely and mildly impaired patients concerned cortico-cerebellar functional connectivity between the damaged cortex and the contralesional cerebellum. Upper limb function in stroke patients was mainly explained by the CST damage and, to a lesser degree, by the cortico-cerebellar functional connectivity.

Supporting Information

Information S1. Supplementary material and methods. (DOC)

Information S2. Supplementary results. (DOC)

Acknowledgements

We thank all the volunteers and patients for their participation in the study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CR AP SL HB YS. Performed the experiments: CR PV FB FH MG. Analyzed the data: CR RV YA VP EB. Contributed reagents/materials/analysis tools: RV VP YA. Wrote the manuscript: CR SL YS.

References

- Grefkes C, Fink GR (2011) Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain* 134: 1264–1276. doi:10.1093/brain/awr033. PubMed: 21414995.
- Johansen-Berg H (2009) Imaging the relationship between structure, function and behaviour in the human brain. *Brain Struct Funct* 213: 499–500. doi:10.1007/s00429-009-0220-x. PubMed: 19779738.
- Westlake KP, Nagarajan SS (2011) Functional connectivity in relation to motor performance and recovery after stroke. *Front Syst Neurosci* 5: 8. PubMed: 21441991.
- Binkofski F, Seitz RJ (2004) Modulation of the BOLD-response in early recovery from sensorimotor stroke. *Neurology* 63: 1223–1229. doi:10.1212/01.WNL.0000140468.92212.BE. PubMed: 15477542.
- Calautti C, Jones PS, Naccarato M, Sharma N, Day DJ et al. (2010) The relationship between motor deficit and primary motor cortex hemispheric activation balance after stroke: longitudinal fMRI study. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 81: 788–792. doi:10.1136/jnnp.2009.190512. PubMed: 20392975.
- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F et al. (2002) Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 33: 1610–1617. doi:10.1161/01.STR.0000017100.68294.52. PubMed: 12053000.
- Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M (2005) Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 128: 1122–1138. doi:10.1093/brain/awh456. PubMed: 15728652.
- Jang SH, Kim YH, Cho SH, Chang Y, Lee ZI et al. (2003) Cortical reorganization associated with motor recovery in hemiparetic stroke patients. *Neuroreport* 14: 1305–1310. doi:10.1097/01.wnr.0000078700.79393.09. PubMed: 12876462.
- Jang SH, Cho SH, Kim YH, Kwon YH, Byun WM et al. (2004) Cortical activation changes associated with motor recovery in patients with precentral knob infarct. *Neuroreport* 15: 395–399. doi:10.1097/00001756-200403010-00002. PubMed: 15094490.
- Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF et al. (2003) Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 20: 2166–2180. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.08.017. PubMed: 14683720.
- Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Marque P et al. (2007) Prognostic value of FMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients. *Cereb Cortex* 17: 2980–2987. doi:10.1093/cercor/bhm023. PubMed: 17389628.
- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC et al. (2000) Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31: 656–661. doi:10.1161/01.STR.31.3.656. PubMed: 10700500.
- Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C (2011) The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex* 21: 756–768. doi:10.1093/cercor/bhq140. PubMed: 20801897.
- Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A (2002) Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 125: 1544–1557. doi:10.1093/brain/awf148. PubMed: 12077004.
- Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF et al. (2004) A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 23: 827–839. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.058. PubMed: 15528083.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2003) Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 126: 1430–1448. doi:10.1093/brain/awg145. PubMed: 12764063.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2006) Longitudinal changes in cerebral response to proprioceptive input in individual patients after stroke: an FMRI study. *Neurorehabil Neural Repair* 20: 398–405. doi:10.1177/1545968306286322. PubMed: 16885426.
- Buma FE, Lindeman E, Ramsey NF, Kwakkel G (2010) Functional neuroimaging studies of early upper limb recovery after stroke: a

- systematic review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 24: 589-608. doi:10.1177/1545968310364058. PubMed: 20439501.
19. Kokotilo KJ, Eng JJ, Boyd LA (2009) Reorganization of brain function during force production after stroke: a systematic review of the literature. *J Neurol Phys Ther* 33: 45-54. doi:10.1097/NPT.0b013e31819824f0. PubMed: 19265770.
 20. Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C (2012) Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *NeuroImage* 59: 2771-2782. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.023. PubMed: 22023742.
 21. Seitz RJ (2010) Stroke recovery: the pyramid in focus. *Neurology* 74: 276-277. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ccc758. PubMed: 20101032.
 22. Cho SH, Kim DG, Kim DS, Kim YH, Lee CH et al. (2007) Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett* 426: 123-127. doi:10.1016/j.neulet.2007.08.049. PubMed: 17897782.
 23. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D et al. (2010) Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 74: 280-287. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9. PubMed: 20101033.
 24. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis IEJ, Prats A et al. (2010) Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1324-1330. doi:10.3174/ajnr.A2038. PubMed: 20299434.
 25. Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB et al. (2010) Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology* 75: 1048-1054. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0. PubMed: 20855848.
 26. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG et al. (2009) Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp* 30: 3461-3474. doi:10.1002/hbm.20770. PubMed: 19370766.
 27. Sterr A, Shen S, Szameitat AJ, Herron KA (2010) The role of corticospinal tract damage in chronic motor recovery and neurorehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 24: 413-419. doi:10.1177/1545968309348310. PubMed: 20516488.
 28. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G (2010) Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke* 41: 910-915. doi:10.1161/STROKEAHA.109.577023. PubMed: 20378864.
 29. Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noël P (1996) Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 233-239. doi:10.1016/0924-980X(96)95656-8. PubMed: 8647036.
 30. Kwon YH, Son SM, Lee J, Bai DS, Jang SH (2011) Combined study of transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor tractography for prediction of motor outcome in patients with corona radiata infarct. *J Rehabil Med* 43: 430-434. doi:10.2340/16501977-0793. PubMed: 21403983.
 31. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK et al. (2007) Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130: 170-180. PubMed: 17148468.
 32. Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, Snyder AZ, Rengachary J et al. (2012) Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 26: 7-19. doi:10.1177/1545968311411054. PubMed: 21803932.
 33. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J et al. (2008) Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 63: 236-246. doi:10.1002/ana.21228. PubMed: 17896791.
 34. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C (2011) Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage* 55: 1147-1158. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.014. PubMed: 21238594.
 35. Sharma N, Baron JC, Rowe JB (2009) Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Ann Neurol* 66: 604-616. doi:10.1002/ana.21810. PubMed: 19938103.
 36. Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, Diekhoff S, Ameli M et al. (2012) Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp* 33: 2941-2956. doi:10.1002/hbm.21417. PubMed: 22020952.
 37. Carter AR, Shulman GL, Corbetta M (2012) Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *NeuroImage* 62: 2271-2280. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.070. PubMed: 22414990.
 38. Rehme AK, Grefkes C (2013) Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol* 591: 17-31. doi:10.1113/jphysiol.2012.243469. PubMed: 23090951.
 39. Lu J, Liu H, Zhang M, Wang D, Cao Y et al. (2011) Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J Neurosci* 31: 15065-15071. doi:10.1523/JNEUROSCI.2364-11.2011. PubMed: 22016540.
 40. Mintzopoulos D, Astrakas LG, Khanicheh A, Konstant AA, Singhal A et al. (2009) Connectivity alterations assessed by combining fMRI and MR-compatible hand robots in chronic stroke. *Neuroimage*, 46(suppl 2): 47-55. T90-97. PubMed: 19457371.
 41. Brott T, Adams HP Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG et al. (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20: 864-870. doi:10.1161/01.STR.20.7.864. PubMed: 2749846.
 42. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 15: 373-385. doi:10.1006/nimg.2001.0976. PubMed: 11798272.
 43. Vargas P, Gaudron M, Valabrégue R, Bertasi E, Humbert F et al. (2013) Assessment of cortico-spinal tract (CST) damage in acute stroke patients: comparison of a tract-specific analysis versus segmentation of a CST template. *J Magn Reson Imaging* 37: 836-845. doi:10.1002/jmri.23870. PubMed: 23086724.
 44. Pannek K, Chalk JB, Finnigan S, Rose SE (2009) Dynamic corticospinal white matter connectivity changes during stroke recovery: a diffusion tensor probabilistic tractography study. *J Magn Reson Imaging* 29: 529-536. doi:10.1002/jmri.21627. PubMed: 19243034.
 45. Bürgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM et al. (2006) White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *NeuroImage* 29: 1092-1105. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.040. PubMed: 16236527.
 46. Deen B, Pelphrey K (2012) Perspective : brain scans need a rethink. *Nature* 491: S20. doi:10.1038/491S20a. PubMed: 23136657.
 47. Perlberg V, Bellec P, Anton JL, Pélégriani-Issac M, Doyon J et al. (2007) CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magn Reson Imaging* 25: 35-46. doi:10.1016/j.mri.2006.09.042. PubMed: 17222713.
 48. Benjamini Y, Drai D, Elmer G, Kafkafi N, Golani I (2001) Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav Brain Res* 125: 279-284. doi:10.1016/S0166-4328(01)00297-2. PubMed: 11682119.
 49. Marrelec G, Krainik A, Duffau H, Pélégriani-Issac M, Lehericy S et al. (2006) Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI. *NeuroImage* 32: 228-237. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.057. PubMed: 16777436.
 50. Coynel D, Marrelec G, Perlberg V, Pélégriani-Issac M, Van de Moortele PF et al. (2010) Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. *Neuroimage* 49: 759-766. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.048. PubMed: 19716894.
 51. Noskin O, Krakauer JW, Lazar RM, Festa JR, Handy C et al. (2008) Ipsilateral motor dysfunction from unilateral stroke : implications for the functional neuroanatomy of hemiparesis. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 79: 401-406. doi:10.1136/jnnp.2007.118463.
 52. Altman D (1991) Practical statistics for medical research. London, editor. Chapman and Hall. Middleton FA, Strick PL (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266: 458-461.
 53. Middleton FA, Strick PL (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266:458-461.
 54. Riley JD, Le V, Der-Yeghian L, See J, Newton JM et al. (2011) Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke* 42: 421-426. doi:10.1161/STROKEAHA.110.599340. PubMed: 21164128.
 55. Newton JM, Ward NS, Parker GJ, Deichmann R, Alexander DC et al. (2006) Non invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas--relevance to stroke recovery. *Brain* 129: 1844-1858. doi:10.1093/brain/awl106. PubMed: 16702192.
 56. Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C et al. (1986) Crossed cerebellar diaschisis. Further studies. *Brain* 109: 677-694. doi:10.1093/brain/109.4.677. PubMed: 3488093.

57. Feeney DM, Baron JC (1986) Diaschisis. *Stroke* 17: 817-830. doi: 10.1161/01.STR.17.5.817. PubMed: 3532434.
58. Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, Allman C, Bosnell RA et al. (2012) Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain* 135: 276-284. doi:10.1093/brain/awr313. PubMed: 22155982.
59. Talelli P, Wallace A, Dileone M, Hoad D, Cheeran B et al. (2012) Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 26: 976-987. doi: 10.1177/1545968312437940. PubMed: 22412171.
60. Lu MK, Tsai CH, Zielmann U (2012) Cerebellum to motor-cortex paired associative stimulation induces bidirectional STDP-like plasticity in human motor cortex. *Front Hum Neurosci* 6: 260. PubMed: 23049508.
61. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M et al. (1995) Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 406-412. doi:10.1016/S0003-9993(95)80568-0. PubMed: 7741609.

5.5. Sélection de la méthode d'analyse des données de DTI

Comme j'ai exposé précédemment dans ce document, on peut dire que dans les études cliniques, il peut y avoir des sources d'erreur et des artefacts, qui peuvent affecter les résultats. Certains d'entre eux sont corrélés au mouvement des sujets ou corrélés au type de séquence. Il y a également d'autres facteurs pouvant affecter les résultats et qui dérivent de la méthode d'analyse utilisée, que ce soit la tractographie déterministe, la tractographie probabiliste, ou l'analyse d'un faisceau template car elles comportent des procédures mathématiques et des avantages et limites différents.

Pour cela, au début du Protocole IRMAS nous avons testé 3 méthodes différentes:

- L'utilisation d'une méthode de tractographie déterministe, avec le logiciel «TrackVis».
- L'utilisation d'une méthode de tractographie probabiliste, avec le logiciel «FSL».
- L'utilisation d'une méthode basée sur l'analyse d'un template probabiliste du faisceau Corticospinal (FCS).

TrackVis est un logiciel qui permet de visualiser et d'analyser les données de tractographie de fibres provenant de diffusion en IRM (DTI / DSI / HARDI / Q-Ball) (<http://www.trackvis.org/>, version 0.5.1).

FSL est une bibliothèque complète d'outils d'analyse (FMRIB) pour données d'imagerie cérébrale d'IRMf, IRM et DTI. (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>, version 3.3).

Le template probabiliste du FCS qui a été utilisé dans cette étude, a été construit à partir des données histologiques obtenues chez 10 sujets. Il est disponible sur http://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Downloads/INM/INM-1/DE/Toolbox/Fiber_Tracts.html).

Matériel et méthodes

On a analysé les données de 5 sujets : 3 sujets sains et 2 patients post-AVC, qui font partie de l'étude IRMAS.

Les critères d'inclusions et d'exclusion des sujets, ainsi que la méthodologie d'acquisition d'IRM sont les mêmes que celles de l'étude « Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template », présentes dans la Partie II. 2.4.1 de la thèse.

Traitement des images

Le traitement a été réalisé avec les 3 techniques de la façon suivante :

TrackVis : Avec ce logiciel, on a créé des cartes de FA dans l'espace natif (sans normalisation) et une tractographie déterministe du cerveau complet (« de force brute »). Pour la tractographie, on a utilisé les paramètres par défaut du logiciel : un angle de courbure de 35° et une FA minimale de 0.15. Ensuite, des ROI ont été tracées afin d'identifier les fibres qui appartenaient au FCS. La première ROI a été placée sur la coupe axiale dans le cortex moteur primaire et la substance blanche sous-jacente, où la région de représentation de la main a été la mieux identifiée. Une deuxième ROI a été dessinée dans le mésencéphale, au niveau du pédoncule cérébral⁹⁹. De cette façon, on a pu isoler les fibres qui reliaient les deux masques en représentant les fibres du FCS.

FSL : Les images ont été corrigées pour les courants de Foucault, et après les cartes de FA ont été générés. Ensuite, on a utilisé la tractographie probabiliste du logiciel FSL sur les cartes de FA natives, pour créer des faisceaux de fibres avec les paramètres par défaut du logiciel, qui étaient les suivants : 5000 échantillons, un angle de courbure de 0.2 et une longueur de pas de 0.5 mm²⁰³.

On a utilisé les mêmes régions que celles utilisées avec TrackVis (cortex moteur primaire et le pédoncule cérébral), mais dans cette méthode, on a ajouté deux masques d'exclusion afin d'éviter des fibres erratiques du corps calleux et du cervelet. Le premier masque a été placé dans le plan sagittal médial pour exclure les fibres transcalleuses, et le second était placé au niveau des pédoncules cérébelleux^{95,99}. Un seuil compris entre 0 et 1 a été attribuée aux cartes de FA, afin d'éviter la contamination par le LCR et diminuer les effets du volume partiel.

Utilisation d'un template du FCS : Les cartes de FA générées par FSL ont été normalisées dans l'espace MNI. A cet effet, les images non pondérées en diffusion (B0) de chaque sujet ont été normalisées en utilisant le template EPI fourni dans SPM8. La matrice de transformation provenant de la normalisation des images B0 a été appliquée à chaque carte de FA. Après, toutes les images ont été contrôlées visuellement pour détecter des défauts d'alignement. Un seuil a été appliqué aux cartes de FA afin d'éviter la contamination par LCR.

Le template du FCS a été recalé aux dimensions des cartes de FA normalisées avec SPM8, pour rendre possible la superposition des images.

L'analyse a reposé sur une comparaison visuelle des faisceaux reconstruits et leur alignement anatomique selon 3 méthodes.

Résultats

La Figure 35 montre une comparaison visuelle des trois méthodes.

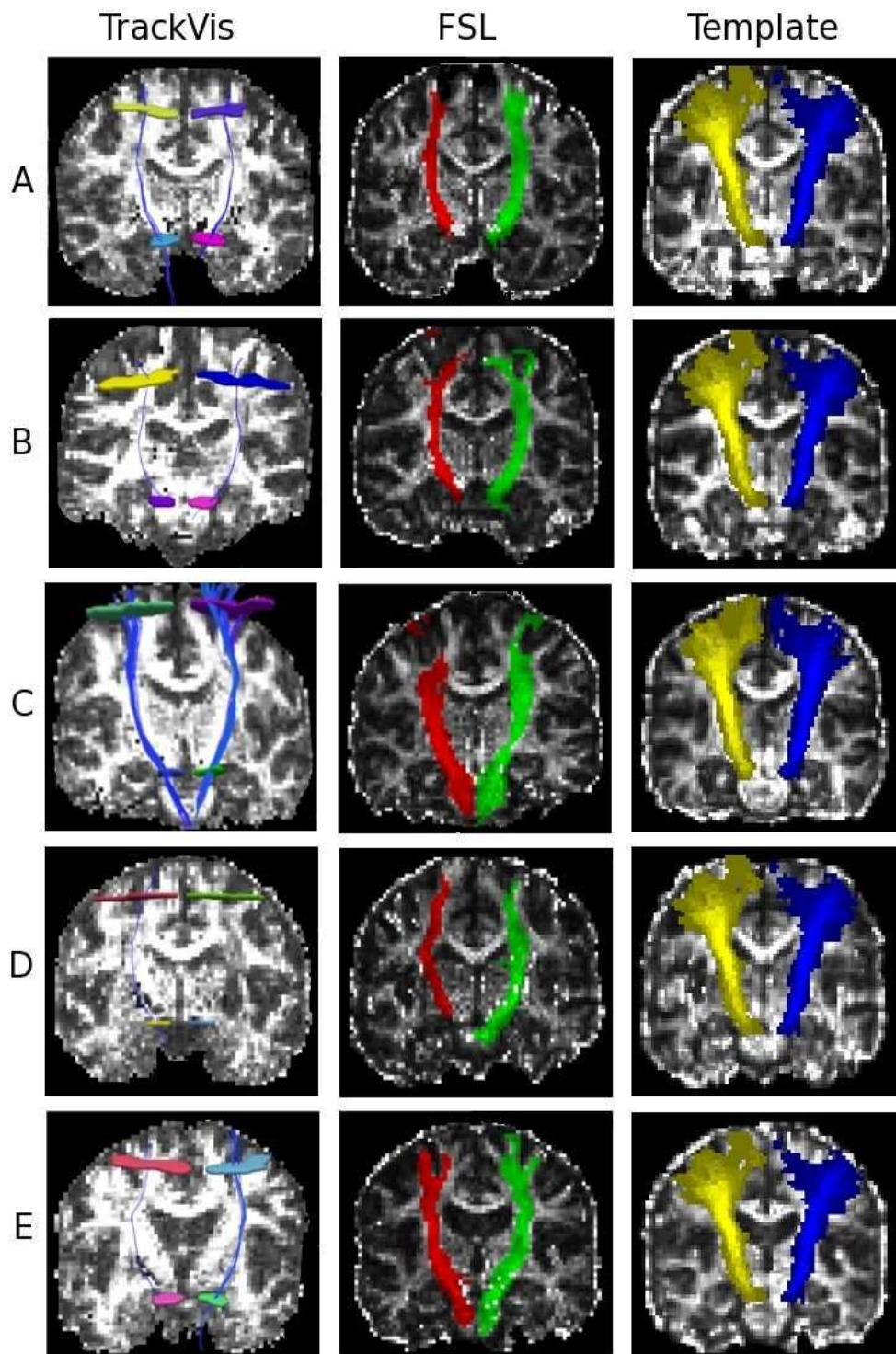


Figure 35 : A: sujet sain, sexe féminin, 61 ans; B: sujet sain, sexe féminin, 60 ans; C: sujet sain, sexe féminin, 31 ans; D: patient, lésion droite, sexe féminin, 45 ans; E : patient, lésion gauche, sexe féminin, 53 ans. Les images sont présentées selon la convention radiologique, en coupes coronales.

Les résultats de la tractographie déterministe étaient très différents à ceux de la tractographie probabiliste. Avec TrackVis, on n'a pas réussi à obtenir assez des fibres d'un faisceau, même chez les sujets sains A et B. Seul le sujet sain C a montré des fibres modélisées. La tractographie probabiliste par FSL parvient à construire des tracts chez tous les sujets. Le FCS gauche est plus volumineux que le droit chez les 3 sujets sains (A, B et C) et chez le patient D, dont le FCS droit (l'affecté) était clairement plus petit que le gauche. Cependant, le patient E, avec une lésion gauche, a montré un pattern semblable à celui des sujets sains, où le FCS gauche était subtilement plus grand que le FCS droit (sain).

La différence de la taille des faisceaux issues des trois méthodes est très importante, le faisceau template est le plus grand et inclut des aires de projections latérales du cerveau (Voir Figure 35. Template), ce qu'on ne trouve pas dans les tracts reconstruits avec les méthodes de tractographie déterministe ou probabiliste.

Discussion

Il y avait des différences visuelles très marquées entre les méthodes. Comme les images de départ ont été les mêmes pour toutes les méthodes d'analyse, les différences entre les méthodes déterministe et probabiliste pourraient être dues à la technique de construction des cartes de FA et à l'algorithme / méthode utilisée pour faire la tractographie / obtenir le FCS.

D'abord, avec la tractographie déterministe, les fibres reconstruites sont exclusivement guidées par les directions les plus probables dans chaque voxel. En revanche, les méthodes probabilistes répètent plusieurs fois le processus de streamlines, chaque fois avec une nouvelle série de directions selon une distribution de probabilité, qui est basé sur le modèle local²⁰⁴. Il est probable que l'information contenue dans les voxels n'avait pas la qualité nécessaire pour assurer le succès du suivi de la fibre par la méthode déterministe.

Pour quantifier la force de connectivité anatomique entre deux voxels de substance blanche, quelques chercheurs font un calcul basé sur le nombre de fibres modélisées qui les relient. Ainsi, l'étude de YO et al. (2009)²⁰⁴, montre que les méthodes déterministes forment moins de connexions que les probabilistes, mais les voxels qui sont connectés ont des valeurs de connectivité plus hautes.

La tractographie probabiliste produit une plus grande variabilité des trajectoires de fibres. Par contre, avec les algorithmes déterministes, les fibres ont tendance à suivre les

mêmes trajectoires à un degré beaucoup plus élevé, donc deux ROI seront plus susceptibles d'être soit fortement connectés ou pas du tout. Par conséquent, on peut dire que, dans la tractographie déterministe, on aura moins des fibres reconstruites, mais avec de plus hautes valeurs de connectivité.²⁰⁴

En plus, il semble que, dans nos données, la méthode probabiliste donnait de meilleurs résultats grâce à son potentiel de tracer des grandes étendues de substance blanche⁵ et aux techniques d'échantillonnage (5000 « tirages » de streamlines par voxel)⁶. La distance qui séparait les masques qu'on a utilisé pour faire la tractographie (cortex moteur et mésencéphale), était suffisamment longue pour affecter le suivi de fibres avec le méthode déterministe, surtout au niveau des croisements des fibres, comme dans le Centre Semiovale^{6,12}. Cependant, la tractographie probabiliste ne réussit pas à modéliser les projections corticales latérales du FCS⁶ et les faisceaux résultants étaient plus « étroits » que le faisceau template obtenu à partir des données réelles.

Dans la méthode FSL, la différence entre la taille des faisceaux modélisés dans le sujet C, et celles des faisceaux des sujets A et B, peut être due à que le sujet C était plus jeune, donc avait une plus haute FA, qui a contribué à un meilleur suivi des fibres, et donc, à la reconstruction d'un plus grand nombre de streamlines. Il est bien connu que l'âge est la principale cause de perte du volume de la substance blanche^{80,84,95}, donc cela se répercute dans les mesures de FA et la tractographie.

Malgré la perte de fibres du FCS ipsilésionnel des patients, la méthode probabiliste a réussi à le modéliser et à identifier des différences entre les FCS sain et lésé, notamment sur le sujet D.

Conclusion

Cette première approche nous a conduit à ne pas utiliser la méthode TrackVis pour l'analyse finale de nos données, et à nous centrer sur la comparaison entre la tractographie probabiliste et l'analyse d'un template du FCS, rapportée dans la Partie II.2.4.1, présentée dans ce document.

5.6. Sélection d'une méthode de correction du mouvement dans des images d'IRMf

La résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)²⁰⁵ permet d'étudier la fonction du cerveau, en se basant sur l'augmentation de la circulation sanguine dans la vascularisation locale qui accompagne l'activité neuronale²⁰⁶, un contraste endogène appelée contraste « BOLD » (*Blood oxygen level-dependent*) ou signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébrale²⁰⁷. La proportion de désoxyhémoglobine par rapport à celle de l'oxyhémoglobine détermine l'image BOLD : les zones à forte concentration d'oxyhémoglobine donnent un signal plus élevé (une image plus lumineuse) que les zones à faible concentration²⁰⁸.

L'augmentation du signal BOLD est due à une livraison disproportionnée de sang oxygéné par rapport à l'utilisation de l'oxygène par les cellules nerveuses. Cet effet peut être nécessaire pour maintenir la tension sanguine d'oxygène assez élevée, afin de conduire l'oxygène plus rapidement vers les cellules cérébrales²⁰⁹.

Il est important de souligner que le contraste BOLD ne reflète qu'indirectement l'activité neuronale. Un stimulus provoque un changement dans l'activité neuronale, qui à la fois provoque une réponse hémodynamique, en altérant la circulation et le volume sanguin cérébral, et en produisant éventuellement un petit changement dans le métabolisme de l'oxygène²⁰⁹.

L'objectif de l'IRMf est d'identifier des petits changements localisés dans l'intensité d'une image associés à la performance d'une tâche expérimentale. Cela se fait normalement en recueillant une série d'images qui couvrent une partie ou la totalité du cerveau, et en analysant la série temporelle résultant obtenue à chaque voxel. Les changements d'intensité associés à une expérience sont souvent d'un 1% de la valeur moyenne, et sont intégrés dans un signal contaminé par le bruit dû aux effets électroniques et physiologiques.

La plupart des études d'IRMf à ce jour utilisent l'imagerie de séquence d'impulsions écho planar (EPI), à raison de sa capacité de recueillir des données rapidement, souvent à un taux de plus de 5 coupes par seconde. Cette vitesse d'acquisition arrive aux dépens d'une résolution spatiale relativement faible (souvent 64 x 64 pixels). En outre, les séquences d'EPI souffrent d'une variété de distorsions qui dégradent la qualité des images obtenues.

Les petits mouvements de la tête sont une source importante d'erreurs dans l'IRMf. Ce problème peut être particulièrement difficile dans les zones autour des aires à fort contraste, généralement situées dans la périphérie du cerveau, où les changements d'intensité du signal liées au mouvement peuvent être grands. Dans l'analyse de la série temporelle, il est supposé qu'on évalue la même région du cerveau à chaque point de l'expérience. Le mouvement de la tête rend cette hypothèse caduque, en déplaçant l'échantillon vers un endroit à proximité, mais en dehors du voxel étudié.

Deux effets évidents sont possibles : si le mouvement de la tête se produit au même temps que le stimulus expérimental, les modifications de l'intensité du signal résultantes sont indistinguables de la réponse réelle au stimulus, cependant si le mouvement de la tête se produit à un moment différent de la stimulation, ils se produisent des changements de l'intensité, qui peuvent apparaître comme une source supplémentaire de bruit lorsque les effets du mouvement sont modulés, en aggravant le rapport signal-bruit (SNR : signal-to-noise ratio) et en rendant plus difficile la détection de la réponse.

Les tentatives mécaniques pour limiter le mouvement, par exemple en plaçant un rembourrage en mousse autour de la tête du sujet, sont souvent insuffisantes pour éliminer les mouvements qui peuvent induire des bandes concentriques de haute intensité sur les images d'IRM.

Il existe de nombreuses méthodes pour tenter de corriger l'impact des mouvements de la tête. Une des approches de correction consiste à mesurer le mouvement brut des patients et de corriger ses effets lors de l'analyse d'image. Pour supprimer l'effet du mouvement dans l'IRM, on utilise des techniques de post-traitement.

La correction du mouvement commence avec le calcul de la quantité de mouvement de la tête. Il se suppose que le mouvement est un processus du corps-rigide, c'est-à-dire que la tête change de position et d'orientation, mais pas de forme.

Le problème de l'estimation du mouvement peut être formulé dans des termes computationnels de transformation d'image, par le calcul d'une série de translations et rotations des axes X, Y et Z, qui doivent coïncider avec une image ou modèle de référence. Cette image de référence est généralement la première série d'images du volume de l'IRMf.

La correction du mouvement est un processus de calcul onéreux, donc il doit d'être bien justifié. Pour cette raison, au début du Protocole IRMAS nous avons testé 3 méthodes différentes :

- L'utilisation de régresseurs de mouvement dans l'estimation du signal BOLD de l'analyse statistique individuel (premier niveau).
- La correction des inhomogénéités du champ de gradients (GRE fields) avec la boîte à outils « FieldMap ».
- La correction du mouvement et des artefacts avec la boîte à outils « Artefact Repair ».

L'utilisation de régresseurs de mouvement, est la méthode la plus classique, mais elle pose un problème si le mouvement est corrélé à la tâche expérimentale, pouvant produire des biais dans l'analyse. La correction des inhomogénéités du champ de gradients n'est pas un outil conçu pour la correction de mouvement des sujets, cependant comme les mouvements renforcent les inhomogénéités du champ, cette correction pourrait être utile. La dernière méthode, l'utilisation de « Artefact Repair », comprend l'utilisation d'un algorithme d'interpolation plus complexe, mais qui peut être plus efficace dans la correction du mouvement.

Réalignement des images avec SPM

La Cartographie paramétrique statistique de SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) est une technique statistique (et un logiciel), qui sert à examiner qualitativement et quantitativement différentes caractéristiques et fonctions du cerveau, en se basant sur l'analyse de signal.

Une des plus importantes étapes de pré-traitement est le réalignement des images. Cette routine réaligne une série chronologique d'images d'un même sujet, en utilisant la méthode des moindres carrés et une transformation spatiale (de corps rigide) avec 6 paramètres. La première image est utilisée comme une référence à laquelle toutes les images ultérieures seront réalignées. L'image de référence peut ne pas être chronologiquement la première, et on peut choisir un « scan représentatif », comme la moyenne des images.

L'objectif est de supprimer les artefacts de mouvement. Les en-têtes des images (headers) seront modifiés dans chacune des images, tel qu'ils reflètent les orientations relatives des données. Les détails de la transformation seront affichés dans une fenêtre des résultats sous forme de diagrammes de translation et de rotation.

Un ensemble des paramètres de réalignement sont sauvegardés pour chaque session dans un fichier texte. Ce fichier est une simple liste de paramètres définissant les mouvements dans les trois plans de l'espace de chaque scan, par rapport à l'image de

référence. Cette information peut être utilisée dans une analyse de 6 covariables (trois translations et trois rotations 3D), afin de modéliser la variance liée au mouvement scan-to-scan (Voir la Figure 36). La liste des valeurs des paramètres qui définissent les mouvements est souvent utilisée comme une variable de « nuisance » au cours des statistiques individuelles.

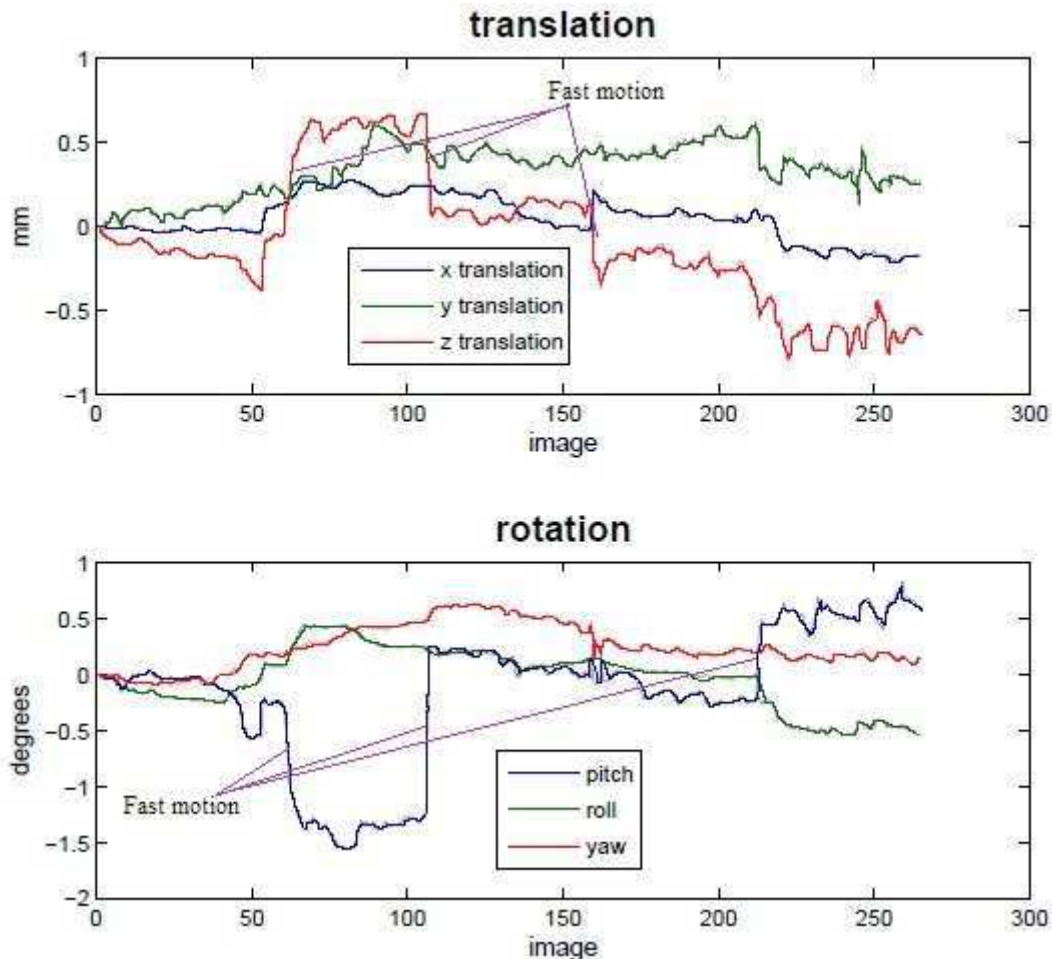


Figure 36 : Paramètres de réalignement d'un patient. On peut voir les mouvements de rotation et translation faites pour le sujet pendant le scan. Les lignes violettes montrent les « fast motion » (mouvement rapide) du patient (Translation dans l'axe Z et rotation type Pitch).

Correction de Champs de Gradients (GRE fields) avec « FieldMap » de SPM

Les images EPI sont très sensibles aux inhomogénéités du champ magnétique. Dans les régions où le champ magnétique varie, les voxels sont décalés de leurs positions réelles, en altérant l'intensité du voxel.

La distorsion géométrique rend difficile le recalage précis entre une carte d'activation d'IRMf et une image anatomique de haute résolution. Ceci est important pour la

localisation anatomique des activations fonctionnelles, car un décalage de 1 ou 2 voxels (jusqu'à 6 mm) peut conduire à une mauvaise interprétation des résultats²¹⁰.

Des nombreuses méthodes de réalignement des d'images fonctionnelles ont été développées. Cependant, même après le recalage une quantité considérable de variance liée au mouvement reste dans les données. Une source qui explique cette variance résiduelle est l'interaction entre les distorsions induites par la sensibilité à la magnétisation et le mouvement du sujet. En bref, les inhomogénéités d'aimantation provoquent des distorsions géométriques qui sont appréciables principalement dans la direction de codage de phase, et ces distorsions peuvent changer pendant que le sujet se déplace dans le scanner²¹¹.

Les techniques de correction généralement impliquent l'acquisition de cartes de champ représentant l'hétérogénéité du champ à travers les images. Elles sont utilisées pour corriger les images déformées dans une étape de post-traitement. D'autres méthodes utilisent des images de gradient de champ bipolaires, afin de générer la correction de la distorsion, et un scanner multiréférence est utilisé pour corriger la distorsion lors de la reconstruction de l'image.

La distribution du champ magnétique à travers la tête dépend de la position et varie avec le mouvement. Cela signifie qu'une seule carte de champ acquise au début de la séance ne représentera pas nécessairement les distorsions dans l'ensemble des images acquises. L'inhomogénéité du champ peut être considérée comme ayant une composante statique, qui affecte chaque image et une composante variable, qui change avec le mouvement de la tête^{188,190}. La composante statique peut être corrigée avec un seul carte de champ, alors que la composante variable reste comme une source de variance, même après que les images soient réalignées et ses distorsion corrigées. JEZZARD ET CLARE (1999)²¹², ont démontré que, à 3T, les mouvements de l'ordre de 5 degrés donnent lieu à des distorsion de l'ordre de 2 à 3 voxels.

La boîte « FieldMap » du logiciel SPM aborde le problème de distorsions géométriques causées par un manque d'homogénéité du champ magnétique. Elle est conçue pour créer des cartes de champ magnétique qui peuvent être utilisées pour corriger les EPI déformées, et de cette façon on peut calculer une carte de déplacement des voxels.

Les méthodes utilisées dans la boîte sont basées sur la méthode de correction décrite par JEZZARD ET BALABAN (1995)²¹³. Il a été démontré que l'utilisation de cette

méthode de correction des distorsions produit des bons résultats dans le recalage des EPI avec les images anatomiques²¹⁰.

Correction du mouvement et des artefacts avec « Artefact Repair »

Artefact Repair (<http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/ArtRepair-software.html>) est une boîte à outils de SPM, qui permet de faire un pré-traitement des images pour l'ajustement du mouvement et la réparation des artefacts. Cette méthode analyse à la fois l'intensité globale de chaque coupe et le mouvement inter-volume après le réalignement et le re-slicing des volumes d'EPI.

Le flux de pré-traitement fait une séparation entre les algorithmes d'ajustement du mouvement et ceux de suppression d'artefacts. Cette méthode s'applique sur les images normalisées et lissées juste avant l'estimation selon le GLM (General Linear Model), donc les régresseurs du mouvement ne sont pas nécessaires dans le design de la matrice. Les étapes sont exécutées dans des modules séparés pour examiner facilement la performance des algorithmes.

L'ajustement du mouvement est une alternative à l'utilisation des régresseurs dans le design de la matrice. Cet algorithme supprime les fluctuations résiduelles dues à des erreurs d'interpolation des mouvements, et il applique une correction plus forte aux voxels de la périphérie que dans les voxels centraux.

Le pré-traitement séquentiel supprime les erreurs résiduelles avant toute estimation, parce que dans le cas de tâches cognitives les effets des mouvements peuvent être beaucoup plus grands que l'effet BOLD. D'autre part, l'estimation des signaux peut être biaisée en cas de tâche corrélé au mouvement, parce que le mouvement est éliminé avant l'étape d'estimation.

L'hypothèse de cette méthode est qu'il est plus sûr de retirer les effets potentiellement importants du mouvement, avant que les données entrent dans le processus d'estimation. Les données avec des grands mouvements sont exclues.

Cette méthode est aussi sûre à utiliser sur des sujets avec des petits mouvements.

Dans cette étude, nous avons analysé les résultats de l'estimation du signal BOLD obtenus à partir d'une tâche motrice d'ouverture-fermeture du poing, chez des patients post-AVC, en utilisant les méthodes de correction mentionnés ci-dessus.

Matériel et méthodes

Dans cette étude, nous avons inclus 5 patients qui font partie de l'étude IRMAS. Les caractéristiques de tous les sujets sont présentées dans le Tableau 8.

Les critères d'inclusions et d'exclusion des sujets, ainsi que la méthodologie d'acquisition d'IRM et le paradigme moteur sont les mêmes que celles de l'étude « Assessment of Corticospinal Tract (FCS) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a FCS Template », présentés dans la Partie II. 2.4.1. de la thèse.

Tableau 8 : Information clinique des sujets.

N°	Age	Genre	Coté de la Lésion	Topographie	Délai post AIC (semaines)	QL	mRS	mNIHSS	Freq	Force (N)
1	45	F	D	SC	3.7	1	4	7	x	x
2	70	M	D	CSC	4.6	0.83	4	5	0.92	x
3	36	F	D	CSC	3.4	0.83	4	6	0.75	196
4	49	F	D	C	3.9	0.83	2	0	0.58	267
5	68	F	G	SC	3.0	1	0	0	1.33	198

D: Droite; G : Gauche; B: Bilatéral; SC : Sous-corticale; CSC; Cortico-sous-corticale; C: Corticale ; QL : Quotient de latéralité mesurée par l'Echelle d'Edinburg ; mRS : Echelle de Rankin modifié ; mNIHSS : Echelle NIHSS, items moteurs ; Freq : fréquence de ouverture-fermeture de la main étudiée, pendant la tâche ; Force de la fermeture de la main (Newton) ; x : donnée manquante.

Traitement des images

Les images fonctionnelles ont été acquises selon le mode entrelacé. Les 3 premiers volumes étaient supprimés afin d'éliminer la variation du signal initiale liée à l'augmentation de la réponse hémodynamique. Les images fonctionnelles et la séquence anatomique pondérée en T1 étaient réalignées et recalées pour corriger les mouvements de tête du sujet, et normalisées dans l'espace commun de MNI (Montreal Neurological Institute) grâce au logiciel SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Enfin, les images ont été lissées avec un filtre gaussien dont la largeur à mi-hauteur était de 8 mm.

Pour l'analyse de premier niveau et l'obtention de la carte d'activation individuelle de chaque sujet, nous avons choisi un seuil de $p < 0.001$ pour chaque voxel (height

threshold), puis une correction pour les comparaisons multiples des clusters à $p < 0.05$ (extent threshold en FWE).

Toutes les images ont subi le réalignement standard de SPM, et après nous avons ajouté les autres étapes de traitement, selon chaque technique de correction, de la façon suivante :

- On a utilisé les paramètres de réalignement comme des régresseurs de mouvement dans l'estimation du signal BOLD pendant l'analyse statistique individuelle (du premier niveau), avec le logiciel SPM.
- On a fait la correction des inhomogénéités du champ de gradient (GRE fields) avec la boîte « FieldMap » du logiciel SPM, en utilisant les étapes de traitement typiques pour les séries temporelles d'IRMf, qui sont le réalignement des images (dans SPM), puis la création et l'application de la carte VDM (avec FieldMap), pour finalement retourner au flux classique de traitement des images en SPM, ce qui aboutit à la création de la carte d'activation individuelle.
- On a fait la correction du mouvement et des artefacts avec la boîte « Artefact Repair » du logiciel SPM, en utilisant la procédure suivante : réaligner et lisser les images (avec un filtre gaussien de 4 mm) avec SPM, ensuite corriger le mouvement et les artefacts des images avec ArtRepair, selon les paramètres décrits ci-dessus :

Les seuils par défaut du programme estiment les volumes aberrants (indiqués par des lignes verticales rouges dans la graphique ArtRepair. Voir la figure 38) et les volumes supplémentaires qui pourraient être aussi corrigés lors de l'estimation (indiqués par des lignes verticales verts dans la graphique ArtRepair. Voir la figure 38). Les volumes indiqués par une barre rouge sont réparés. Les valeurs aberrantes peuvent être causés par le dépassement du seuil de variation d'intensité ou par le dépassement du seuil du mouvement scan-to-scan. L'étape de réparation va réparer les volumes aberrants selon le seuil utilisé. En outre, nous avons utilisé le bouton INTERP comme la meilleure méthode de réparation. Cette fonction corrige les valeurs en utilisant une interpolation linéaire à partir du volume non réparé le plus proche. Les valeurs moyennes de remplissage reflètent l'analyse moyenne de la série.

Le graphique d'ArtRepair montre le mouvement inter-volume. L'échelle verticale est représenté comme "mm / TR " (la rotation suppose qu'un voxel est de 80 mm de l'origine). La ligne de seuil par défaut a été tracée à 0.5 mm / TR (TR étant le temps de répétition). Un sujet qui ne bouge pas se traduirait par moins de variation par

rapport au mouvement scan-to-scan. Dans le graphique d'ArtRepair, il est inclus aussi le graphique des paramètres de réalignement de SPM (Voir la Figure 38).

Les volumes avec un mouvement de plus de 0.5 mm / TR (paramètres par défaut) ont été considérés comme corrompus. Si plus d'un tiers des séquences fonctionnelles se composaient de volumes corrompus avec des mouvements rapides, la séquence de l'IRMf entière a été rejetée pour l'analyse, et le sujet a été retiré de l'étude. Si moins d'un tiers des volumes ont été corrompus, alors la séquence fonctionnelle a été réparée par une interpolation linéaire.

Après la correction faite par ArtRepair, les images entrent à nouveau dans le processing de traitement de SPM en faisant la normalisation et un deuxième lissage (avec un filtre gaussien de 7 mm), pour finalement obtenir la carte d'activation individuelle. Même si dans cette méthode, il y a deux étapes de lissage (avec filtres de 4 et 7 mm), le résultat final est similaire à un lissage avec un filtre de 8 mm, tel que dans les procédures classiques de traitement des images en SPM.

On a comparé 5 types d'intervention:

1. Sans correction du mouvement (seulement le réalignement standard).
2. Correction des inhomogénéités du champ de gradients.
3. Utilisation des paramètres de réalignement comme des régresseurs de mouvement.
4. Correction des inhomogénéités du champ de gradients et l'utilisation des paramètres de réalignement comme des régresseurs de mouvement, toutes les deux ensemble.
5. Correction du mouvement et des artefacts avec ArtRepair.

La localisation des zones anatomiques ont été confirmées par l'atlas des structure corticales et sous-corticales de Harvard-Oxford, fourni par le logiciel fslview (FSL. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>, version 3.3).

Résultats

Les résultats les plus remarquables sont les suivants (les images sont montrées selon la convention neurologique). Notons qu'il s'agit d'images obtenues lors du mouvement de la main saine qui entraînent donc des activations particulièrement robustes du cortex sensori-moteur primaire et du cervelet:

Patient 1. Activation cérébrale pendant la tâche motrice de la main droite (saine).

Voir la Figure 37.

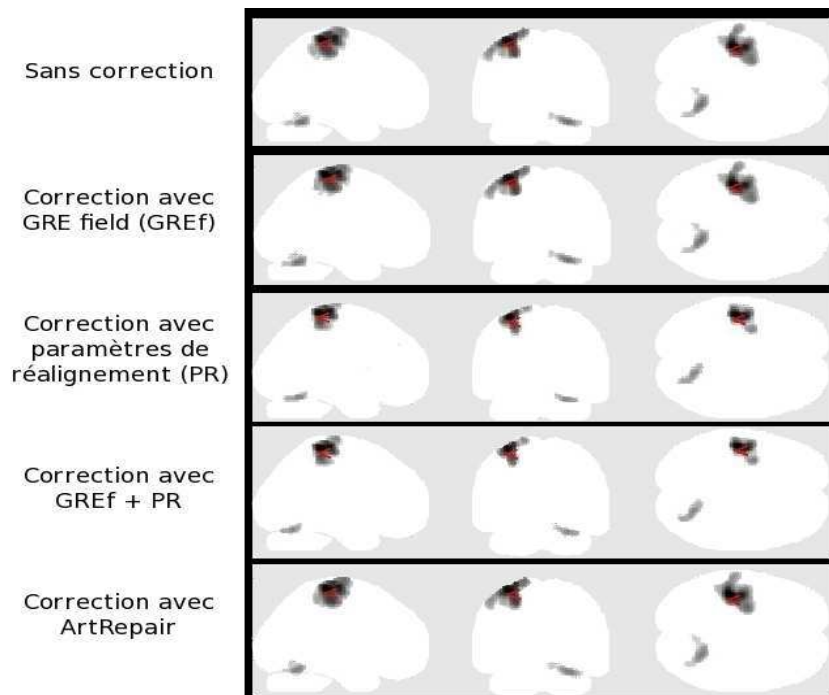


Figure 37: Comparaison des résultats avec les différentes techniques de correction du mouvement pour le Patient 1. GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR).

Chez le patient 1, les résultats de toutes les techniques sont similaires, même ceux des images sans correction en termes de patterns d'activation. Les clusters d'activation se trouvent dans l'aire sensorimotrice gauche et le cervelet droit. Toutefois, les clusters sont plus volumineux avec ArtRepair ou avec la correction par les cartes de phase que dans les deux autres méthodes.

La Figure 38 montre qu'ArtRepair a détecté 2 volumes à réparer.

Les résultats statistiques sont dans le Tableau 9.

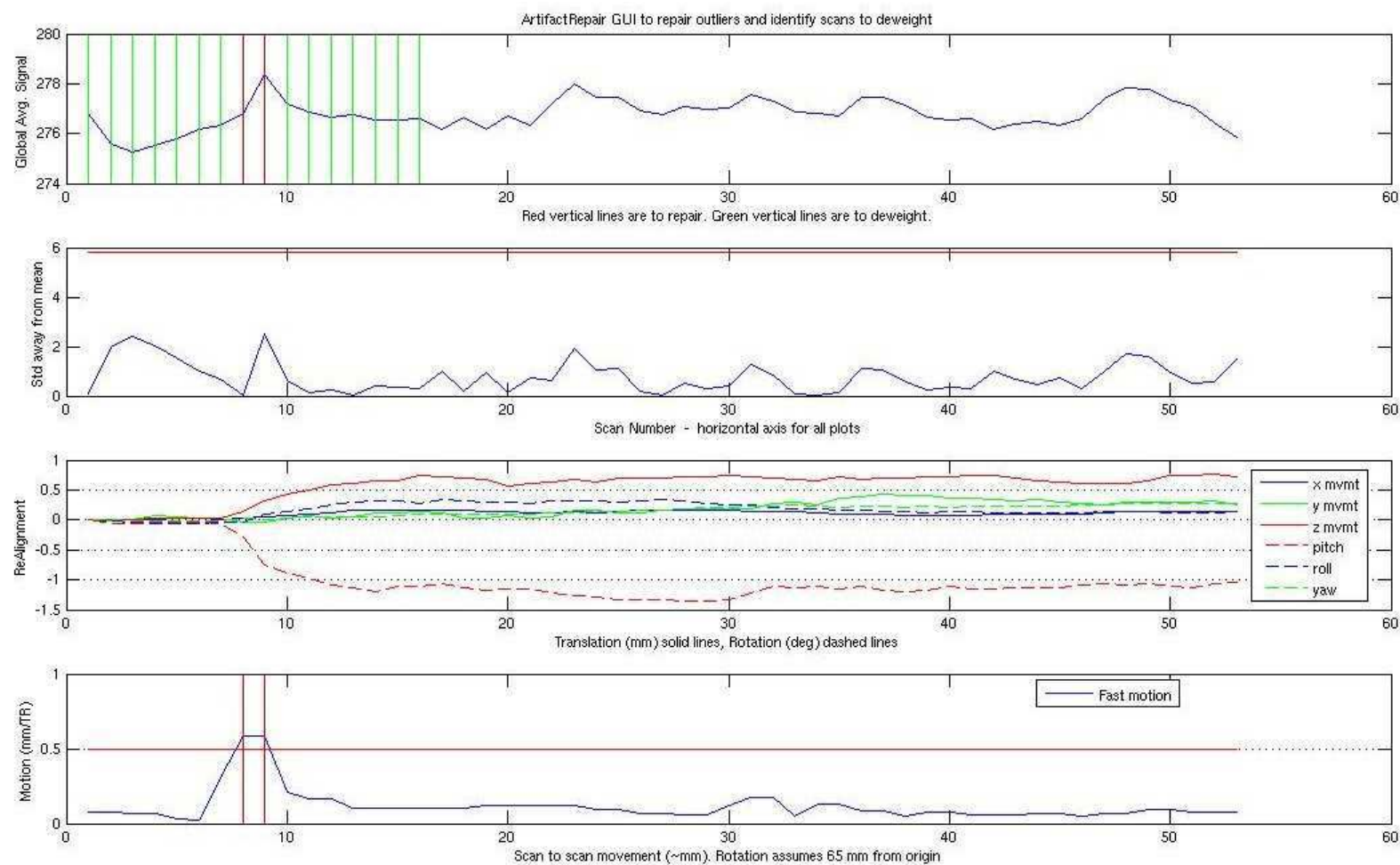


Figure 38 : Le graphique d'ArtRepair pour le patient 1. Les lignes rouges signalent les scans à réparer et les verts les scans à « de-weight », pour descendre leur contribution aux valeurs aberrants.

Tableau 9 : Comparaison des valeurs statistiques des clusters d'activation cérébrale, selon les techniques de correction du mouvement pour le Patient 1.

	Aire sensorimotrice G		Cervelet D	
	Valeur de p	N° de voxels	Valeur de p	N° voxels
Sans correction	p<0.001	1696	p: 0.009	269
Correction avec GREf	p<0.001	1672	p: 0.002	270
Utilisation des PR	p<0.001	891	p: 0.028	158
Correction avec GREf et PR	p<0.001	884	p: 0.024	169
Correction avec ArtRepair	p<0.001	1877	p: 0.007	257

GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR) ; Gauche (G) ; Droit (D)

Patient 2. Activation cérébrale pendant la tâche motrice de la main droite (saine).
Voir la Figure 39.

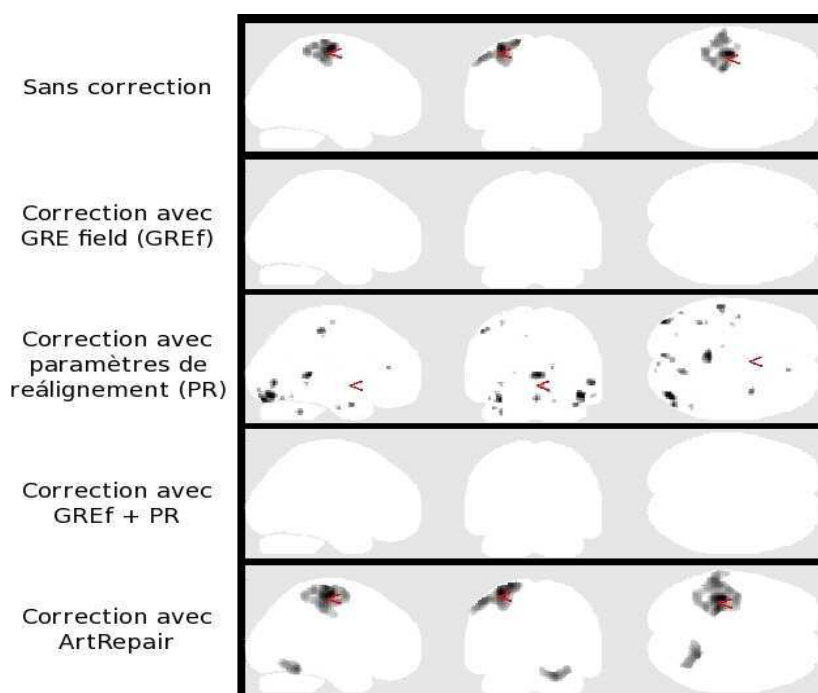


Figure 39 : Comparaison des résultats avec les différentes techniques de correction du mouvement pour le Patient 2. GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR).

Chez le patient 2, seulement les résultats obtenus sans correction du mouvement et ceux avec correction faite par ArtRepair sont significatifs. La correction avec GREf et GREf + PR ne donnent pas aucun cluster au-dessus du seuil. Les résultats obtenus avec l'utilisation des PR ne sont pas significatifs, ni focalisés. Les résultats obtenus sans

correction et avec ArtRepair montrent des clusters d'activation similaires dans l'aire sensorimotrice gauche, mais avec ArtRepair on trouve un cluster d'activation sur le cervelet droit également. Les résultats statistiques sont dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Comparaison des valeurs statistiques des clusters d'activation cérébrale, selon les techniques de correction du mouvement pour le Patient 2.

	Aire sensorimotrice G		Cervelet D	
	Valeur de p	N° de voxels	Valeur de p	N° voxels
Sans correction	p<0.001	989	-	-
Correction avec GREf	-	-	-	-
Utilisation des PR	NS	NS	-	-
Correction avec GREf et PR	-	-	-	-
Correction avec ArtRepair	p<0.001	1674	p: 0.002	369

GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR) ; Non significatif (NS) ; Gauche (G) ; Droit (D).

La Figure 40 montre qu'ArtRepair a détecté 5 volumes à réparer.

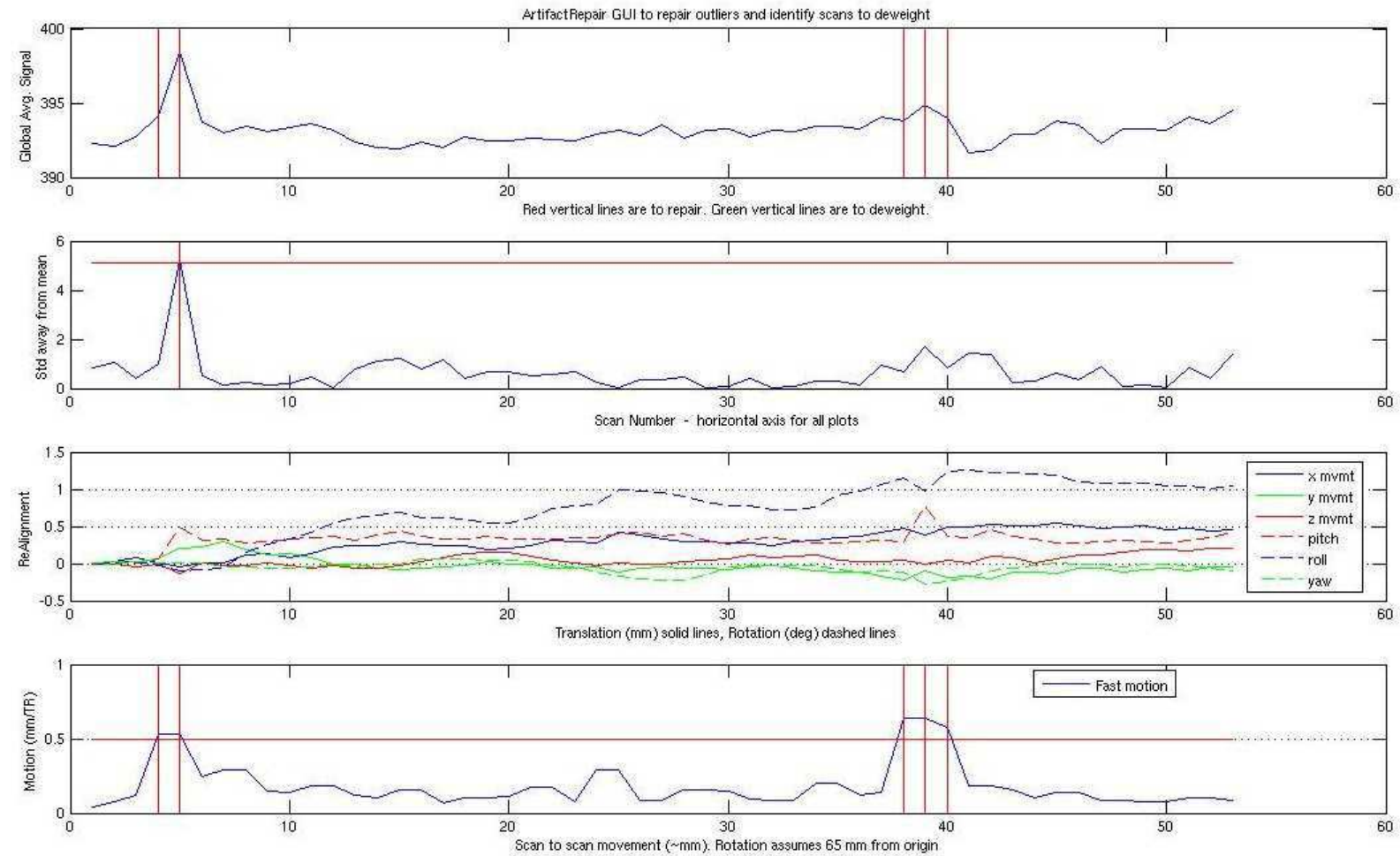


Figure 40 : Le graphique d'ArtRepair pour le patient 2. Les lignes rouges signalent les scans à réparer.

Patient 3. Activation cérébrale pendant la tâche motrice de la main droite (saine).

Voir la Figure 41.

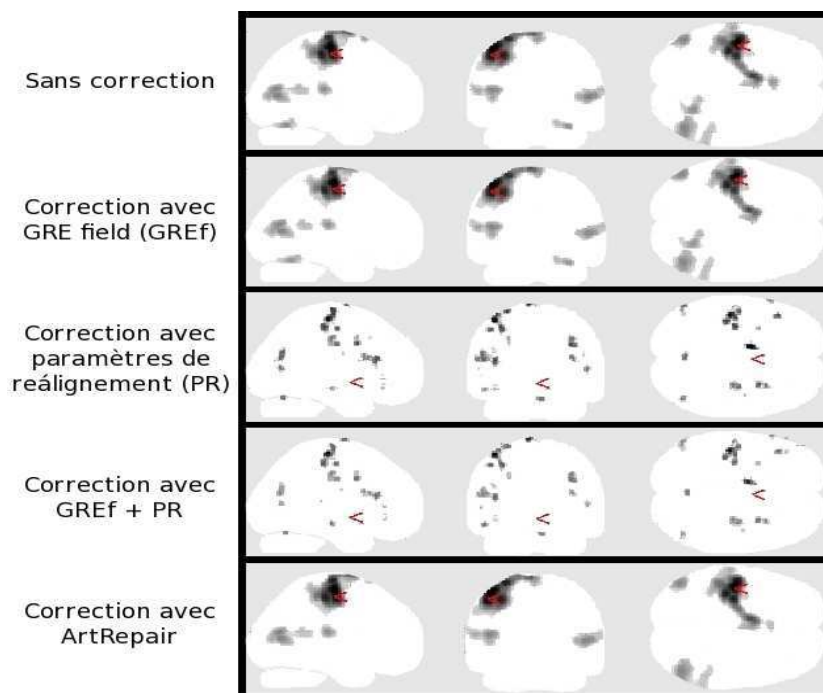


Figure 41: Comparaison des résultats avec les différentes techniques de correction du mouvement pour le Patient 3. GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR).

Chez le patient 3, seulement les résultats obtenus sans correction du mouvement et ceux avec correction faite par GREf et ArtRepair sont significatifs. Les résultats de ces trois techniques sont similaires et montrent des clusters d'activation dans l'aire sensorimotrice gauche, l'operculum pariétal gauche et le lobe occipital droit et gauche, mais avec ArtRepair on ne trouve pas le cluster d'activation sur le cervelet droit. La Figure 42 montre qu'ArtRepair n'a pas détecté de volumes à réparer.

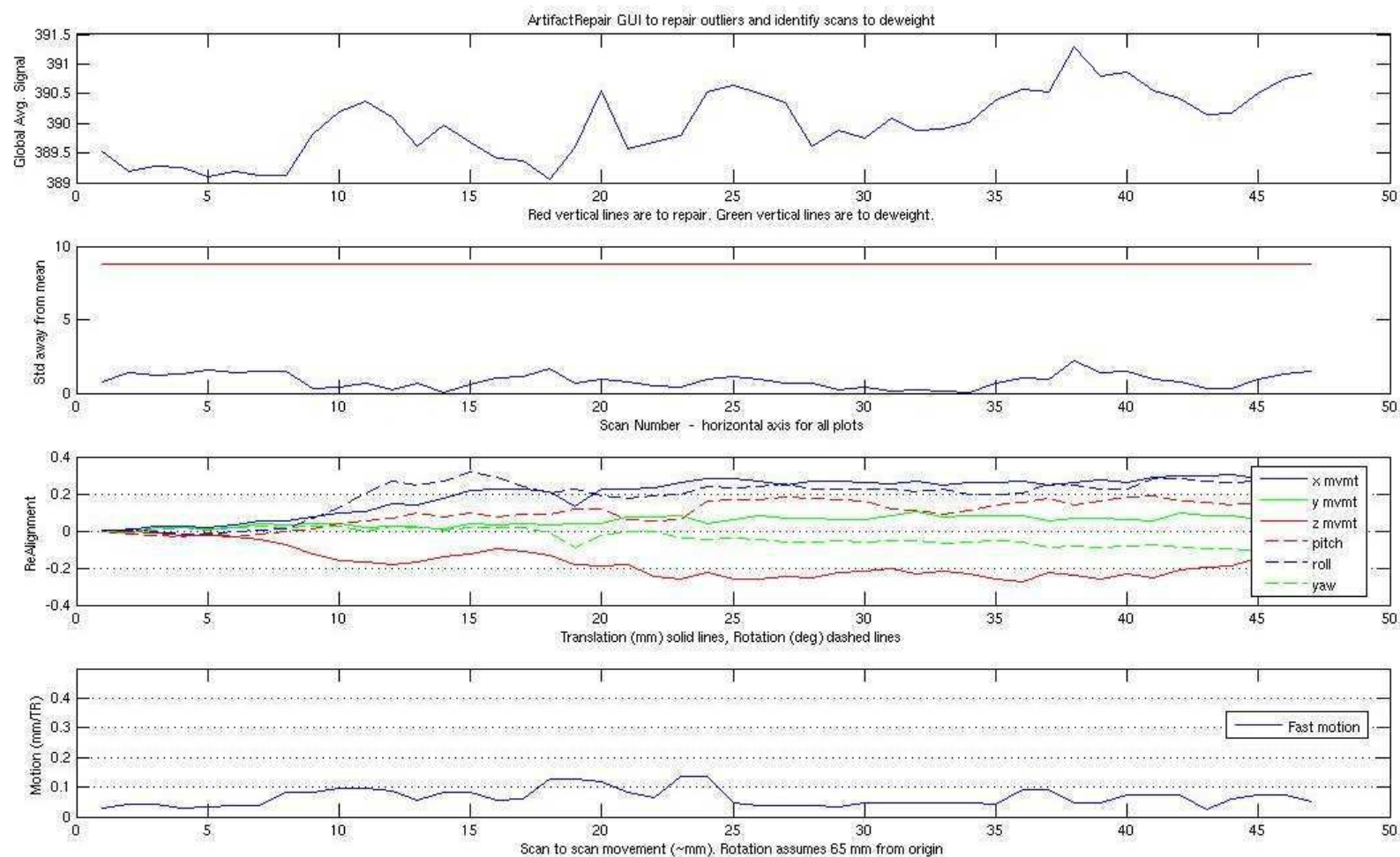


Figure 42 : Le graphique d'ArtRepair pour le patient 3. Il n'y a pas aucun scan à réparer, car le graphique ne montre pas de lignes rouges ou vertes, indiquant des problèmes.

Les résultats statistiques sont dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Comparaison des valeurs statistiques des clusters d'activation cérébrale, selon les techniques de correction du mouvement pour le Patient 3.

	Aire sensorimotrice G		Cervelet D	
	Valeur de p	N° de voxels	Valeur de p	N° voxels
Sans correction	p<0.001	2644	p: 0.035	172
Correction avec GREf	p<0.001	2529	p: 0.028	189
Utilisation des PR	NS	NS	NS	NS
Correction avec GREf et PR	NS	NS	NS	NS
Correction avec ArtRepair	p<0.001	2892	-	-

GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR) ; Non significatif (NS) ; Gauche (G) ; Droit (D).

Patient 4. Activation cérébrale pendant la tâche motrice de la main droite (saine).
Voir la Figure 43.

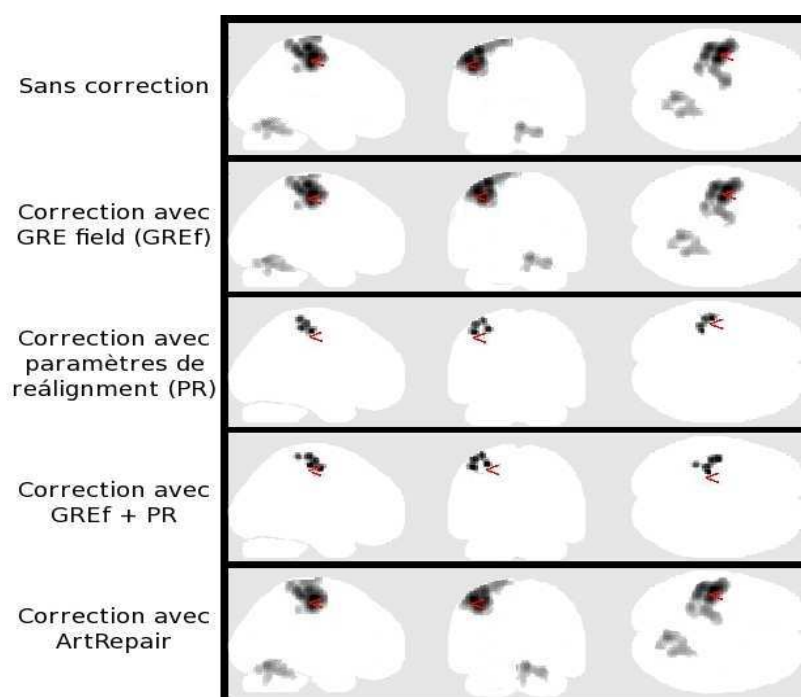


Figure 43 : Comparaison des résultats avec les différentes techniques de correction du mouvement pour le Patient 4. GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR).

Chez le patient 4, les résultats des cinq techniques sont significatifs, mais seulement les résultats sans correction du mouvement et ceux obtenus avec correction faite par GREf et ArtRepair ont un pattern d'activation incluant le cortex moteur primaire controlatéral au mouvement et le cervelet ipsilatéral. Les techniques montrent des clusters d'activation dans l'aire sensorimotrice gauche, mais avec l'utilisation des PR et la combinaison de PR + GREf on ne trouve pas le cluster d'activation sur le cervelet droit. En plus, l'activation sur l'aire sensorimotrice est moins définie que dans les autres techniques.

Les résultats statistiques de l'aire sensorimotrice gauche et du cervelet droit sont dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Comparaison des valeurs statistiques des clusters d'activation cérébrale, selon les techniques de correction du mouvement pour le Patient 4.

	Aire sensorimotrice G		Cervelet D	
	Valeur de p	N° de voxels	Valeur de p	N° voxels
Sans correction	p<0.001	2165	p<0.001	627
Correction avec GREf	p<0.001	2065	p<0.001	634
Utilisation des PR	p:0.004	247	-	-
Correction avec GREf et PR	p:0.002	278	-	-
Correction avec ArtRepair	p<0.001	2155	p<0.001	767

GRE Field (GREf); Paramètres de Réalignement (PR); Gauche (G) ; Droit (D).

La Figure 44 montre qu'ArtRepair n'a pas détecté de volumes à réparer.

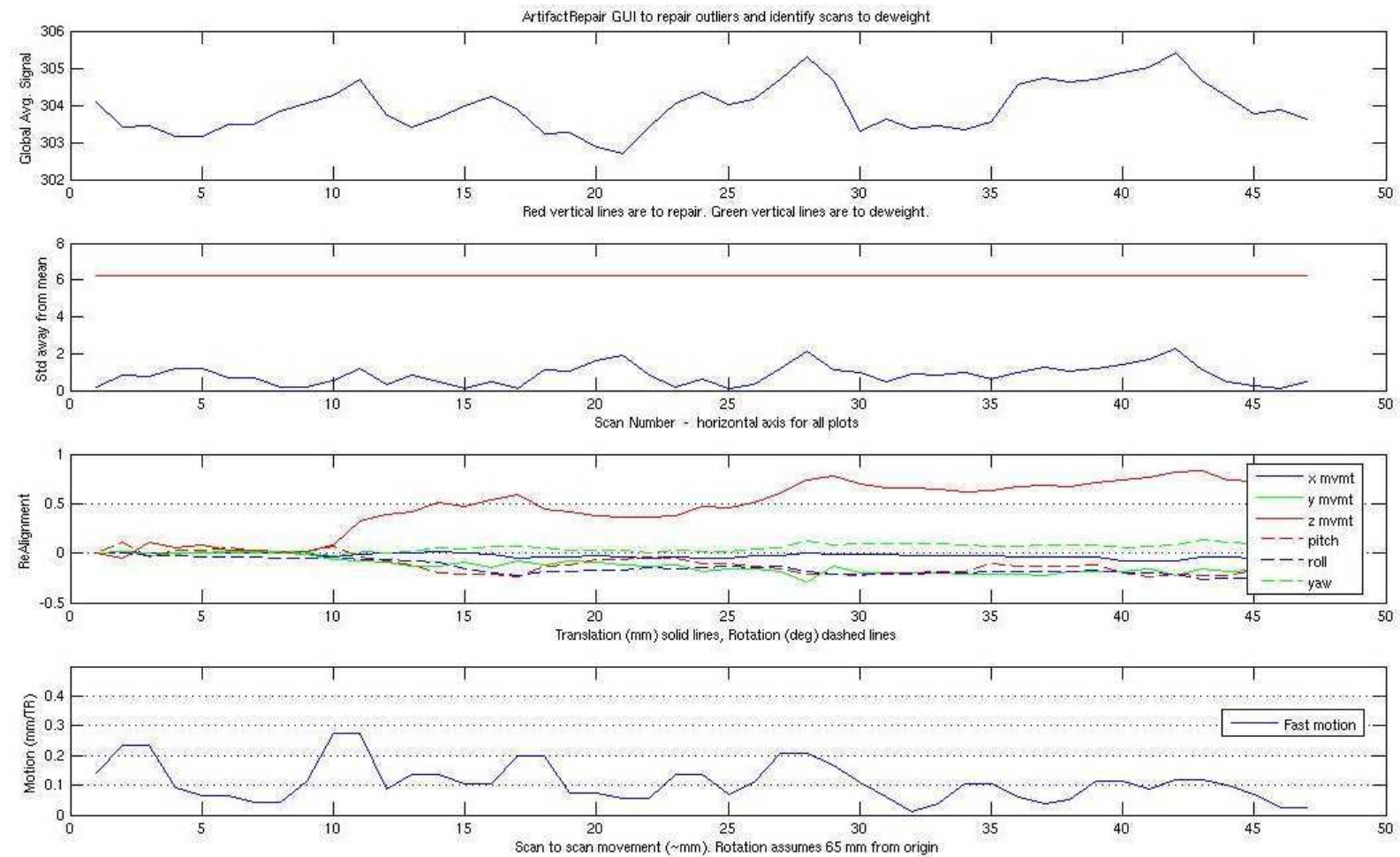


Figure 44 : Le graphique d'ArtRepair pour le patient 4. Il n'y a pas aucun scan à réparer.

Discussion

Dans cette étude, on a analysé les différences entre les cartes d'activation fonctionnelle individuelle de 4 patients post-AVC. On a choisi de présenter les résultats qui permettent de bien différencier les activations obtenues, après l'utilisation de chaque méthode. De cette façon on a choisi les cartes d'activation de la main saine

Pour le patient 1, on n'a eu pas les résultats de la fréquence de l'ouverture / fermeture de la main du patient pendant le scan (matériel non disponible), mais ses cartes d'activation suggèrent qu'il a bien fait la tâche, car le pattern d'activation correspond à ce qu'on attendait (une activation de l'aire sensorimotrice gauche et le cervelet droit). Même si le pattern d'activation de ce sujet est similaire entre les méthodes, on peut voir dans la graphique d'ArtRepair (Figure 38) qu'il a fait des mouvements qui ont dérivé dans la correction de quelques volumes. Le Tableau 9 montre que, avec la méthode ArtRepair, on trouve que, dans l'aire sensorimotrice gauche, il y a un nombre de voxels avec une activation significative ($p < 0.001$) plus grand que ceux obtenus par les autres méthodes.

Pour le patient 2, à nouveau ArtRepair arrive à détecter des mouvements et des volumes à réparer (5 volumes). Après la correction, il apparaît un cluster de voxels significatifs sur le cervelet droit, ce qui ne se voyait pas dans le pattern d'activation sans corrections. Par contre la correction avec les paramètres de réalignement résulte en une carte d'activation diffuse, fragmentée et pas significative, en suggèrent qu'ils n'étaient pas suffisants pour corriger les problèmes sans trop affecter le signal. On pourrait dire que cet effet peut être dû au fait que le mouvement de la tête était corrélé à la tâche expérimentale (mouvement de la main), mais le pattern d'activation obtenu sans correction et surtout celui d'ArtRepair laissent entendre que l'activation est cohérente avec la tâche (activation de l'aire sensorimotrice gauche et cervelet droit). En plus, les données de la fréquence de l'ouverture / fermeture de la main du patient pendant le scan suggère que le patient a bien fait la tâche. Chez ce sujet, la correction faite avec ArtRepair résulte en une amélioration des résultats quantitatifs de l'activation, par rapport aux autres méthodes.

Chez le patients 3, même si ArtRepair n'a pas détecté des problèmes de mouvement ou de signal aberrant qui surpassent le seuil de correction, la carte d'activation obtenue ne montre pas l'activation dans le cervelet droit trouvée dans les cartes sans correction ou celle obtenue après la correction avec GRE-field. Le graphique des paramètres de réalignement montre que ce sujet avait des mouvements au-dessous du seuil, mais il

semble que l'utilisation d'ArtRepair peut faire varier le signal, en produisant des changements, malgré que les seuils n'aient pas été franchis.

Un autre effet remarquable est que l'utilisation des paramètres de réalignement (PR) aboutit en des cartes d'activation différentes à celles obtenues avec ArtRepair. Il faut signaler que les PR ne corrigent pas directement le mouvement, mais qu'ils sont utilisés comme des régresseurs dans l'estimation de l'activation.

Avec cette technique, le mouvement est corrigé en supprimant les composants de signal liés au mouvement. Donc, si la tâche est corrélée au mouvement (le mouvement de la tête est syncinétique du mouvement de la main), l'utilisation du régresseurs se traduira inévitablement par une réduction de l'activation apparente. Cependant, cette technique offre une protection contre les faux positifs, ce qui la rend une stratégie souhaitable dans certains contextes expérimentaux.

Conclusion

Les patients qui ont subi un AVC habituellement bougent dans le scanner, pour l'inconfortabilité ou pour présenter des mouvements syncinétiques, surtout dans une tâche motrice. En conséquence, il faut utiliser une méthode de correction de mouvement.

Selon cette étude préliminaire, la meilleure méthode sur nos patients était ArtRepair. Ce type de correction de mouvement a été précédemment utilisée par plusieurs chercheurs et dans un grand nombre de patients pédiatriques et adultes ("Methods and Software for fMRI Analysis for Clinical Subjects", by MAZAIKA P, HOEFT F, GLOVER G, REISS A, Human Brain Mapping, (2009)). Il s'agit d'une technique chronophage, mais c'est la meilleure alternative pour corriger le mouvement et les artefacts, en vue d'améliorer la qualité des résultats et minimiser le risque d'effacer le signal qui pouvait être lié vraiment à la tâche fonctionnelle.

5.7. Test de latéralité d'Edinburgh

Merci d'indiquer vos préférences manuelles en plaçant un + dans la colonne correspondante. Si votre préférence est forte, indiquer le en utilisant ++.

Certaines activités requièrent l'utilisation des deux mains. Dans ce cas, la partie de la tâche, ou de l'objet pour lequel la préférence est désirée sera indiquée entre parenthèse.

Merci d'essayer de répondre à toutes les questions, et de ne laisser un blanc que si vous n'avez aucune expérience de la tâche.

	Gauche	Droite	Les deux
Ecriture			
Dessin			
Lancer d'objet			
Ciseaux			
Brosse à dent			
Couteau (sans fourchette)			
Cuillère			
Balais (main située au-dessus)			
Allumer une allumette			
Ouvrir une boîte (couvercle)			
Quel pied utilisez-vous pour taper ?			
Quel pied utilisez-vous pour viser ?			

5.8. Echelle de score de Fazekas

Atteinte de la substance blanche péri-ventriculaire
0 : absence
1 : capsules isolées
2 : halo lisse
3 : substance blanche péri-ventriculaire irrégulière avec hyperintensités s'étendant dans la substance blanche profonde
Atteinte de la substance blanche profonde
0 : absence
1 : foyers ponctuels
2 : début de la confluence des foyers
3 : larges zones

5.9. *Aphasique Rapide Test (ART)*

ART
Durée de passation (en mn)
1a. "Fermez les yeux" ; "Donnez-moi la main" (0-2) 0 = pas d'erreur ; 1 = 1 erreur ; 2 = 2 erreurs
1b. "Mettez votre main G sur votre oreille D" (0-3) 0 = < 10s ; 1 = >10s ou rappel consigne ; 2 = passe la ligne médiane ou erreur de côté ; 3 = ne passe pas la ligne médiane ou pas de mouvement
2. Répétition de mots (0-6) pour chaque mot: 0 = parfait ; 1 = reconnaissable ; 2 = non reconnaissable 2a. "anneau" (0-2) 2b. "macaron" (0-2) 2c. "bagage" (0-2)
3. Répétition de phrases (0-2) pour chaque phrase: 0 = parfait ; 1 = reconnaissable ; 2 = non reconnaissable - 3a. "le garçon chante dans les bois" (0-2)
4. Dénomination d'objets (0-6) pour chaque mot: 0 = parfait ; 1 = reconnaissable ; 2 = non reconnaissable - 4a. "montre" (0-2) - 4b. "stylo" (0-2) - 4c. "blouse" (0-2)
5. Dysarthrie (0-3) 0 = absente ; 1 = minime ; 2 = compréhensible ; 3 = incompréhensible
6. "Dites le plus de noms d'animaux en 1mn" (0-4) 0 = >15 ; 1 = 15-11 ; 2 = 10-6 ; 3 = 5-3 ; 4 = 2-0 (noter réponses au dos)
Score total /26
Nb de Noms d'animaux

Références

1. Duque A, Roa E, Castedo J. [White matter anatomy using tensor diffusion tractography]. *Radiologia* 2008;50(2):99-111.
2. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(6):469-480.
3. Roberts TP, Schwartz ES. Principles and implementation of diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol* 2007;37(8):739-748.
4. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51(5):527-539.
5. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(4):632-641.
6. Jones D. Diffusion MRI: theory, methods and applications. New York: Oxford University Press, Inc.; 2011. 767 p.
7. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7-8):456-467.
8. Ruthotto L, Kugel H, Olesch J, et al. Diffeomorphic susceptibility artifact correction of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Phys Med Biol* 2012;57(18):5715-5731.
9. Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed* 2010;23(7):803-820.
10. Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2004;51(1):103-114.
11. Chung S, Courcot B, Sdika M, Moffat K, Rae C, Henry RG. Bootstrap Quantification Of Cardiac Pulsation Artifact In DTI. *Neuroimage* 2010;49(1):631-640.
12. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging Of The Brain. *Neurotherapeutics* 2007;4(3):316-329.
13. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66(1):259-267.

14. Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med* 1994;31(4):394-400.
15. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008;34(1):51-61.
16. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage* 2012;61(2):324-341.
17. Vos SB, Jones DK, Jeurissen B, Viergever MA, Leemans A. The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain. *Neuroimage* 2012;59(3):2208-2216.
18. Carano RA, Li F, Irie K, et al. Multispectral analysis of the temporal evolution of cerebral ischemia in the rat brain. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(6):842-858.
19. Liu Y, D'Arceuil HE, Westmoreland S, et al. Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke* 2007;38(1):138-145.
20. Coleman MP, Conforti L, Buckmaster EA, et al. An 85-kb tandem triplication in the slow Wallerian degeneration (Wlds) mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(17):9985-9990.
21. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Albers GW, Nagle S, Bammer R. Clinical multishot DW-EPI through parallel imaging with considerations of susceptibility, motion, and noise. *Magn Reson Med* 2007;57(5):881-890.
22. Kim SH, Jang SH. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(4):785-790.
23. Chung HW, Chou MC, Chen CY. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(1):3-13.
24. Seizeur R, Magro E, Prima S, Wiest-Daessle N, Maumet C, Morandi X. Corticospinal tract asymmetry and handedness in right- and left-handers by diffusion tensor tractography. *Surg Radiol Anat* 2013.
25. Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003;45(8):532-535.

26. Snook L, Plewes C, Beaulieu C. Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *Neuroimage* 2007;34(1):243-252.
27. Mechelli A, Price C, Friston K, Ashburner J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews* 2005;1(1):105-113.
28. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(5):843-852.
29. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp* 2009;30(11):3461-3474.
30. Vos SB, Jones DK, Viergever MA, Leemans A. Partial volume effect as a hidden covariate in DTI analyses. *Neuroimage* 2011;55(4):1566-1576.
31. Hageman NS, Toga AW, Narr KL, Shattuck DW. A diffusion tensor imaging tractography algorithm based on Navier-Stokes fluid mechanics. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28(3):348-360.
32. Fatahzadeh M, Glick M. Stroke: epidemiology, classification, risk factors, complications, diagnosis, prevention, and medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(2):180-191.
33. Baena-Diez JM, Tomas-Pelegrina J, Merino-Audi M, et al. [Modifiable risk factors for non-cardioembolic transient ischemic attacks. Case control studies in the general population]. *Rev Neurol* 2003;37(3):206-210.
34. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008;63(3):272-287.
35. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008;55(3):310-318.
36. Lo E, Pradath-Diehl P. La rééducation de l'hémiplégie vasculaire. *Neurologies* 1999;12.
37. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(8):852-857.

38. Guiet JL, Claire GL. Pendant combien de temps doit-on pratiquer la rééducation du membre supérieur chez l'hémiplégique ? *Ann Readapt Med Phys* 1998;41(3):107-113.
39. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-870.
40. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996;27(10):1817-1820.
41. Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke* 1986;17(4):765-776.
42. Tilling K, Sterne JA, Rudd AG, Glass TA, Wityk RJ, Wolfe CD. A new method for predicting recovery after stroke. *Stroke* 2001;32(12):2867-2873.
43. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249(7):888-895.
44. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004;35(1):158-162.
45. Pascual-Castroviejo I. [Neuronal plasticity]. *Rev Neurol* 1996;24(135):1361-1366.
46. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995;26(3):392-398.
47. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55(7):952-959.
48. Kwah LK, Harvey LA, Diong J, Herbert RD. Models containing age and NIHSS predict recovery of ambulation and upper limb function six months after stroke: an observational study. *J Physiother* 2013;59(3):189-197.
49. Silvestrini M, Cupini LM, Placidi F, Diomedì M, Bernardi G. Bilateral hemispheric activation in the early recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1998;29(7):1305-1310.
50. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2012;43(5):1323-1330.

51. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59(9):1381-1387.
52. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* 2001;357(9274):2095-2099.
53. Chen CL, Tang FT, Chen HC, Chung CY, Wong MK. Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(4):447-452.
54. Abela E, Missimer J, Wiest R, et al. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke. *PLoS One* 2012;7(2):e31275.
55. Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(5):857-863.
56. Hatakenaka M, Miyai I, Sakoda S, Yanagihara T. Proximal paresis of the upper extremity in patients with stroke. *Neurology* 2007;69(4):348-355.
57. Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 2001;32(1):107-112.
58. Miyai I, Blau AD, Reding MJ, Volpe BT. Patients with stroke confined to basal ganglia have diminished response to rehabilitation efforts. *Neurology* 1997;48(1):95-101.
59. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31(6):1210-1216.
60. Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ. The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 1999;30(9):1844-1850.
61. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002;33(6):1610-1617.
62. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126(Pt 11):2476-2496.

63. Schaechter JD, Perdue KL, Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage* 2008;39(3):1370-1382.
64. Caramia MD, Palmieri MG, Giacomini P, Iani C, Dally L, Silvestrini M. Ipsilateral activation of the unaffected motor cortex in patients with hemiparetic stroke. *Clin Neurophysiol* 2000;111(11):1990-1996.
65. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133(Pt 4):1224-1238.
66. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand* 2011;123(3):147-159.
67. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008;63(2):236-246.
68. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage* 2011;55(3):1147-1158.
69. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain* 2011;134(Pt 5):1264-1276.
70. Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol* 2010;67(3):365-375.
71. Sharma N, Baron JC, Rowe JB. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Ann Neurol* 2009;66(5):604-616.
72. Rosso C, Valabregue R, Attal Y, et al. Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke. *PLoS One* 2013;8(9):e73164.
73. Canedo A. [Functional heterogeneity of the pyramidal system: corticobulbar and corticospinal tracts]. *Rev Neurol* 2003;36(5):438-452.
74. Westerhausen R, Huster RJ, Kreuder F, Wittling W, Schweiger E. Corticospinal tract asymmetries at the level of the internal capsule: is there an association with handedness? *Neuroimage* 2007;37(2):379-386.
75. Cuadrado ML, Arias JA, Palomar MA, Linares R. [The pyramidal tract: new pathways]. *Rev Neurol* 2001;32(12):1151-1158.

76. Rademacher J, Burgel U, Geyer S, et al. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain* 2001;124(Pt 11):2232-2258.
77. Netter F, Hansen J, Koeppen B. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations. USA: Icon Custom Communications; 2002. 98 p.
78. Rosso C, Colliot O, Pires C, et al. Early ADC changes in motor structures predict outcome of acute stroke better than lesion volume. *J Neuroradiol* 2010.
79. Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH, Urbach H. Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(3):488-493.
80. Johansen-Berg H, Scholz J, Stagg CJ. Relevance of structural brain connectivity to learning and recovery from stroke. *Front Syst Neurosci* 2010;4:146.
81. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004;22(4):1767-1774.
82. Liang Z, Zeng J, Liu S, et al. A prospective study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(6):581-586.
83. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(12):1269-1275.
84. Kawaguchi H, Obata T, Ota M, et al. Regional heterogeneity and age-related change in sub-regions of internal capsule evaluated by diffusion tensor imaging. *Brain Res* 2010;1354:30-39.
85. Herve PY, Leonard G, Perron M, et al. Handedness, motor skills and maturation of the corticospinal tract in the adolescent brain. *Hum Brain Mapp* 2009;30(10):3151-3162.
86. Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):269-272.
87. Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, et al. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 2011;54(1):49-59.

88. Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(3):285-292.
89. Herve PY, Crivello F, Perchey G, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage* 2006;29(4):1066-1079.
90. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K. White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage* 2006;29(4):1092-1105.
91. Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(7):1324-1330.
92. Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology* 2010;75(12):1048-1054.
93. Cho SH, Kim DG, Kim DS, Kim YH, Lee CH, Jang SH. Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett* 2007;426(2):123-127.
94. Sterr A, Shen S, Szameitat AJ, Herron KA. The role of corticospinal tract damage in chronic motor recovery and neurorehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24(5):413-419.
95. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke* 2010;41(5):910-915.
96. Song F, Zhang F, Yin DZ, et al. Diffusion tensor imaging for predicting hand motor outcome in chronic stroke patients. *J Int Med Res* 2012;40(1):126-133.
97. Kwon YH, Jeoung YJ, Lee J, et al. Predictability of motor outcome according to the time of diffusion tensor imaging in patients with cerebral infarct. *Neuroradiology* 2012;54(7):691-697.
98. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 2010;74(4):280-287.

99. Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2012;33(5):1040-1051.
100. Park CH, Kou N, Boudrias MH, Playford ED, Ward NS. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI. *Neuroimage Clin* 2013;2:521-533.
101. Schulz R, Park CH, Boudrias MH, Gerloff C, Hummel FC, Ward NS. Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke* 2012;43(8):2248-2251.
102. Borich MR, Wadden KP, Boyd LA. Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke. *Neuroimage* 2012;59(3):2393-2400.
103. Moller M, Frandsen J, Andersen G, Gjedde A, Vestergaard-Poulsen P, Ostergaard L. Dynamic changes in corticospinal tracts after stroke detected by fibretracking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(6):587-592.
104. Tang PF, Ko YH, Luo ZA, Yeh FC, Chen SH, Tseng WY. Tract-specific and region of interest analysis of corticospinal tract integrity in subcortical ischemic stroke: reliability and correlation with motor function of affected lower extremity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(6):1023-1030.
105. Lin CC, Tsai MY, Lo YC, et al. Reproducibility of corticospinal diffusion tensor tractography in normal subjects and hemiparetic stroke patients. *Eur J Radiol* 2013;82(10):e610-616.
106. Heiervang E, Behrens TE, Mackay CE, Robson MD, Johansen-Berg H. Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. *Neuroimage* 2006;33(3):867-877.
107. Tensaouti F, Lahlou I, Clarisse P, Lotterie JA, Berry I. Quantitative and reproducibility study of four tractography algorithms used in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(1):165-172.
108. Pannek K, Chalk JB, Finnigan S, Rose SE. Dynamic corticospinal white matter connectivity changes during stroke recovery: a diffusion tensor probabilistic tractography study. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(3):529-536.
109. Vargas P, Gaudron M, Valabregue R, et al. Assessment of corticospinal tract (CST) damage in acute stroke patients: comparison of tract-specific analysis

- versus segmentation of a CST template. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(4):836-845.
110. Yang ZH, Zhao XQ, Wang CX, Chen HY, Zhang YM. Neuroanatomic correlation of the post-stroke aphasia studied with imaging. *Neurol Res* 2008;30(4):356-360.
 111. Zhang Y, Wang Y, Wang C, et al. Study on the pathogenic mechanism of Broca's and Wernicke's aphasia. *Neurol Res* 2006;28(1):59-65.
 112. Ardila A. [The origins of language: an analysis from the aphasia perspective]. *Rev Neurol* 2006;43(11):690-698.
 113. Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 2005;128(Pt 10):2224-2239.
 114. Breier JI, Hasan KM, Zhang W, Men D, Papanicolaou AC. Language dysfunction after stroke and damage to white matter tracts evaluated using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(3):483-487.
 115. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke* 2005;36(8):1759-1763.
 116. Spreen O, Risser A. Assessment of aphasia. USA: Oxford University Press.; 2003. 320 p.
 117. Powell TW. A reliability study of BDAE-3 discourse coding. *Clin Linguist Phon* 2006;20(7-8):607-612.
 118. Azuar C, Leger A, Arbizu C, Henry-Amar F, Chomel-Guillaume S, Samson Y. The Aphasia Rapid Test: an NIHSS-like aphasia test. *J Neurol* 2013;260(8):2110-2117.
 119. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol* 1995;38(4):659-666.
 120. Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Von Arbin M. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med* 2001;249(5):413-422.
 121. Demeurisse G, Demol O, Derouck M, de Beuckelaer R, Coekaerts MJ, Capon A. Quantitative study of the rate of recovery from aphasia due to ischemic stroke. *Stroke* 1980;11(5):455-458.

122. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(1):35-43.
123. Lomas J, Kertesz A. Patterns of spontaneous recovery in aphasic groups: a study of adult stroke patients. *Brain Lang* 1978;5(3):388-401.
124. Paolucci S, Matano A, Bragoni M, et al. Rehabilitation of left brain-damaged ischemic stroke patients: the role of comprehension language deficits. A matched comparison. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(5):400-406.
125. Fridriksson J, Holland AL, Coull BM, Plante E, Trouard TP, Beeson P. Aphasia severity: Association with cerebral perfusion and diffusion. *Aphasiology* 2002;16(9):859-871.
126. Naeser MA, Baker EH, Palumbo CL, et al. Lesion site patterns in severe, nonverbal aphasia to predict outcome with a computer-assisted treatment program. *Arch Neurol* 1998;55(11):1438-1448.
127. Naeser MA, Helm-Estabrooks N, Haas G, Auerbach S, Srinivasan M. Relationship between lesion extent in 'Wernicke's area' on computed tomographic scan and predicting recovery of comprehension in Wernicke's aphasia. *Arch Neurol* 1987;44(1):73-82.
128. Basso A, Capitani E, Moraschini S. Sex differences in recovery from aphasia. *Cortex* 1982;18(3):469-475.
129. Santos-Lasaosa S, Mostacero E, Tejero C, Lopez E, Rios C, Morales F. [Functional prognosis of stroke patients after 3 months: determining factors]. *Rev Neurol* 1999;29(8):697-700.
130. Basso A, Farabola M, Grassi MP, Laiacona M, Zanobio ME. Aphasia in left-handers. Comparison of aphasia profiles and language recovery in non-right-handed and matched right-handed patients. *Brain Lang* 1990;38(2):233-252.
131. Connor LT, Obler LK, Tocco M, Fitzpatrick PM, Albert ML. Effect of socioeconomic status on aphasia severity and recovery. *Brain Lang* 2001;78(2):254-257.
132. Gonzalez-Fernandez M, Davis C, Molitoris JJ, Newhart M, Leigh R, Hillis AE. Formal education, socioeconomic status, and the severity of aphasia after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(11):1809-1813.
133. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 2011;118(1-2):40-50.

134. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999;30(11):2331-2340.
135. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999;45(4):430-438.
136. Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol* 2005;18(4):429-434.
137. Thiel A, Habedank B, Herholz K, et al. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang* 2006;98(1):57-65.
138. Andoh J, Martinot JL. Interhemispheric compensation: a hypothesis of TMS-induced effects on language-related areas. *Eur Psychiatry* 2008;23(4):281-288.
139. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999;122 (Pt 9):1781-1790.
140. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke* 1996;27(5):897-903.
141. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93(1):95-105.
142. Andoh J, Paus T. Combining functional neuroimaging with off-line brain stimulation: modulation of task-related activity in language areas. *J Cogn Neurosci* 2011;23(2):349-361.
143. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006;129(Pt 6):1371-1384.
144. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995;37(6):723-732.
145. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation. *Stroke* 2007;38(4):1286-1292.
146. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient--case report. *Neurocase* 2005;11(3):182-193.

147. Turkeltaub PE, Coslett HB, Thomas AL, et al. The right hemisphere is not unitary in its role in aphasia recovery. *Cortex* 2012;48(9):1179-1186.
148. Kiran S. What is the nature of poststroke language recovery and reorganization? *ISRN Neurol* 2012;2012:786872.
149. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1191:62-88.
150. Warren JE, Crinion JT, Lambon Ralph MA, Wise RJ. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain* 2009;132(Pt 12):3428-3442.
151. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 2008;44(8):953-961.
152. Hickok G, Poeppel D. Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends Cogn Sci* 2000;4(4):131-138.
153. Gierhan SM. Connections for auditory language in the human brain. *Brain Lang* 2013.
154. Saur D, Kreher BW, Schnell S, et al. Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(46):18035-18040.
155. Saur D, Hartwigsen G. Neurobiology of language recovery after stroke: lessons from neuroimaging studies. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93(1 Suppl):S15-25.
156. Kaplan E, Naeser MA, Martin PI, et al. Horizontal portion of arcuate fasciculus fibers track to pars opercularis, not pars triangularis, in right and left hemispheres: a DTI study. *Neuroimage* 2010;52(2):436-444.
157. Bernal B, Altman N. The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography DTI study. *Magn Reson Imaging* 2010;28(2):217-225.
158. Rolheiser T, Stamatakis EA, Tyler LK. Dynamic processing in the human language system: synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule. *J Neurosci* 2011;31(47):16949-16957.
159. Heilman KM, Watson RT. The disconnection apraxias. *Cortex* 2008;44(8):975-982.
160. Doricchi F, Thiebaut de Schotten M, Tomaiuolo F, Bartolomeo P. White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex* 2008;44(8):983-995.

161. Thiebaut de Schotten M, Kinkingnehun S, Delmaire C, et al. Visualization of disconnection syndromes in humans. *Cortex* 2008;44(8):1097-1103.
162. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44(8):1105-1132.
163. Zhang Y, Wang C, Zhao X, Chen H, Han Z, Wang Y. Diffusion tensor imaging depicting damage to the arcuate fasciculus in patients with conduction aphasia: a study of the Wernicke-Geschwind model. *Neurol Res* 2010;32(7):775-778.
164. Fridriksson J, Kjartansson O, Morgan PS, et al. Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *J Neurosci* 2010;30(33):11057-11061.
165. Marchina S, Zhu LL, Norton A, Zipse L, Wan CY, Schlaug G. Impairment of speech production predicted by lesion load of the left arcuate fasciculus. *Stroke* 2011;42(8):2251-2256.
166. Hosomi A, Nagakane Y, Yamada K, et al. Assessment of arcuate fasciculus with diffusion-tensor tractography may predict the prognosis of aphasia in patients with left middle cerebral artery infarcts. *Neuroradiology* 2009;51(9):549-555.
167. Schlaug G, Marchina S, Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1169:385-394.
168. Martino J, De Witt Hamer PC, Berger MS, et al. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study. *Brain Struct Funct* 2013;218(1):105-121.
169. Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1984;228(1):105-116.
170. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 2005;15(6):854-869.
171. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 2010;46(5):691-699.
172. Mabbott DJ, Rovet J, Noseworthy MD, Smith ML, Rockel C. The relations between white matter and declarative memory in older children and adolescents. *Brain Res* 2009;1294:80-90.

173. Breier JI, Juraneck J, Papanicolaou AC. Changes in maps of language function and the integrity of the arcuate fasciculus after therapy for chronic aphasia. *Neurocase* 2011;17(6):506-517.
174. Epstein-Peterson Z, Vasconcellos Faria A, Mori S, Hillis AE, Tsapkini K. Relatively normal repetition performance despite severe disruption of the left arcuate fasciculus. *Neurocase* 2012;18(6):521-526.
175. Song X, Dornbos D, 3rd, Lai Z, et al. Diffusion tensor imaging and diffusion tensor imaging-fibre tractograph depict the mechanisms of Broca-like and Wernicke-like conduction aphasia. *Neurol Res* 2011;33(5):529-535.
176. Kummerer D, Hartwigsen G, Kellmeyer P, et al. Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain* 2013;136(Pt 2):619-629.
177. Kim SH, Lee DG, You H, et al. The clinical application of the arcuate fasciculus for stroke patients with aphasia: a diffusion tensor tractography study. *NeuroRehabilitation* 2011;29(3):305-310.
178. Goldenberg G, Spatt J. Influence of size and site of cerebral lesions on spontaneous recovery of aphasia and on success of language therapy. *Brain Lang* 1994;47(4):684-698.
179. Naeser MA, Hayward RW, Laughlin SA, Zatz LM. Quantitative CT scan studies in aphasia. I. Infarct size and CT numbers. *Brain Lang* 1981;12(1):140-164.
180. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(6):896-900.
181. Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):530-534.
182. Konrad A, Vucurevic G, Musso F, Winterer G. VBM-DTI correlates of verbal intelligence: a potential link to Broca's area. *J Cogn Neurosci* 2012;24(4):888-895.
183. Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005;57(1):8-16.
184. Smits M, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman ME, van der Lugt A. Advanced magnetic resonance neuroimaging of language function recovery after aphasic stroke: a technical review. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93(1 Suppl):S4-14.

185. Goodglass H, Kaplan E. Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1983.
186. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90(4):207-217.
187. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007;34(1):144-155.
188. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25(4):1325-1335.
189. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage* 2004;23(3):1176-1185.
190. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 2007;35(4):1459-1472.
191. Ripolles P, Marco-Pallares J, de Diego-Balaguer R, et al. Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains. *Neuroimage* 2012;60(2):1296-1306.
192. Altman D. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
193. Krestel H, Annoni JM, Jagella C. White matter in aphasia: A historical review of the Dejerines' studies. *Brain Lang* 2013;127(3):526-532.
194. Samson Y, Belin P, Thivard L, Boddaert N, Crozier S, Zilbovicius M. [Auditory perception and language: functional imaging of speech sensitive auditory cortex]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(8-9 Pt 1):837-846.
195. Han Z, Ma Y, Gong G, He Y, Caramazza A, Bi Y. White matter structural connectivity underlying semantic processing: evidence from brain damaged patients. *Brain* 2013;136(Pt 10):2952-2965.
196. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a

- study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005;128(Pt 4):797-810.
197. Duffau H, Gatignol P, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *J Neurol* 2009;256(3):382-389.
 198. Ueno T, Saito S, Rogers TT, Lambon Ralph MA. Lichtheim 2: synthesizing aphasia and the neural basis of language in a neurocomputational model of the dual dorsal-ventral language pathways. *Neuron* 2011;72(2):385-396.
 199. Metter EJ, Hanson WR, Jackson CA, et al. Temporoparietal cortex in aphasia. Evidence from positron emission tomography. *Arch Neurol* 1990;47(11):1235-1238.
 200. Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estabrooks N, Stiassny-Eder D, Albert ML. Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 1989;112 (Pt 1):1-38.
 201. Hillis AE, Gold L, Kannan V, et al. Site of the ischemic penumbra as a predictor of potential for recovery of functions. *Neurology* 2008;71(3):184-189.
 202. Friederici AD. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn Sci* 2009;13(4):175-181.
 203. Kwon HG, Hong JH, Jang SH. Anatomic location and somatotopic arrangement of the corticospinal tract at the cerebral peduncle in the human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(11):2116-2119.
 204. Yo TS, Anwender A, Descoteaux M, Fillard P, Poupon C, Knosche TR. Quantifying brain connectivity: a comparative tractography study. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2009;12(Pt 1):886-893.
 205. Jezzard P, Matthews P, Smith S. *Functional MRI: an introduction to methods*. New York: Oxford University Press. Inc.; 2008. 390 p.
 206. Chen S, Li X. Functional magnetic resonance imaging for imaging neural activity in the human brain: the annual progress. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:613465.
 207. Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):794-807.
 208. Amaro E, Jr., Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn* 2006;60(3):220-232.

- 209. Brown GG, Perthen JE, Liu TT, Buxton RB. A primer on functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychol Rev* 2007;17(2):107-125.
- 210. Hutton C, Bork A, Josephs O, Deichmann R, Ashburner J, Turner R. Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage* 2002;16(1):217-240.
- 211. Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K. Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 2001;13(5):903-919.
- 212. Jezzard P, Clare S. Sources of distortion in functional MRI data. *Hum Brain Mapp* 1999;8(2-3):80-85.
- 213. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 1995;34(1):65-73.