



HAL
open science

Pronostic après un infarctus cérébral : rôle de la localisation de la lésion

Fanny Munsch

► **To cite this version:**

Fanny Munsch. Pronostic après un infarctus cérébral : rôle de la localisation de la lésion. Imagerie. Université de Bordeaux, 2015. Français. NNT : 2015BORD0324 . tel-01276500

HAL Id: tel-01276500

<https://theses.hal.science/tel-01276500>

Submitted on 19 Feb 2016

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par Fanny MUNSCH

Pronostic après un infarctus cérébral
Rôle de la localisation de la lésion

Sous la direction de : Pr Vincent DOUSSET

Soutenue le 14 décembre 2015

Membres du jury :

M. LEYS Didier	PU-PH CHRU Lille - Université Lille2	Président
Mme OPPENHEIM Catherine	PU-PH CH Sainte-Anne - Université René Descartes Paris 5	Rapporteur
M. ROUSSEAU David	PU CREATIS - Université Lyon 1	Rapporteur
M. SIBON Igor	PU-PH CHU Bordeaux - Université de Bordeaux	Examineur
M. COUPÉ Pierrick	CR LABRI - Université de Bordeaux	Examineur
M. GUTTMANN Charles	PU CNI - Brigham and Women's Hospital - Boston	Examineur
M. TOURDIAS Thomas	PHU CHU Bordeaux - Université de Bordeaux	Invité

Titre : Pronostic après un infarctus cérébral : rôle de la localisation de la lésion

Résumé :

Dans ce travail de thèse, nous avons montré l'importance de l'imagerie, en sus de la clinique, et plus particulièrement de la localisation de la lésion ischémique, pour la prédiction de l'évolution d'un patient après un infarctus cérébral. Pour cela, nous avons utilisé une cohorte de 428 patients victimes d'un infarctus cérébral sus-tentorial datant de 24 à 72 heures. Ces patients ont eu une évaluation clinique et un examen en imagerie par résonance magnétique à l'inclusion et ont été suivis à trois mois et à un an après l'ictus. À partir de cette cohorte, nous avons montré que la localisation précise de l'infarctus cérébral, définie à l'échelle du voxel avec la méthode *Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping*, améliorait significativement le pronostic cognitif global évalué à trois mois après l'infarctus cérébral, et ce indépendamment des variables consensuelles comme la sévérité initiale, l'âge et le volume de la lésion. Par ailleurs, l'analyse de l'intégrité du faisceau cortico-spinal (CST) en tenseur de diffusion à la phase aigüe de l'infarctus cérébral a permis d'identifier un marqueur précoce de la dégénérescence wallérienne : le ratio du nombre de fibres initial (iFNR), défini comme le nombre de fibres du CST du côté ipsilatéral à l'infarctus cérébral normalisé par le nombre de fibres du CST du côté controlatéral. L'iFNR améliorait significativement la prédiction de la récupération motrice chez les patients ayant un déficit moteur initial sévère, alors que le score clinique initial seul ne le permettait pas.

Mots clés : infarctus cérébral, prédiction, évolution, imagerie par résonance magnétique, localisation

Title : Outcome prediction after a cerebral infarct: role of stroke location

Abstract :

In this thesis works, we address the question of early outcome prediction after a cerebral infarct. In addition to clinical assessment, early MR Imaging of stroke location in eloquent regions and neuron fibers quantification improved the outcome prediction of cognitive functions and motor functions respectively. In that purpose, we used a large population of 428 patients with a supratentorial ischemic stroke between 24 and 72 hours after stroke onset. These patients were assessed with a magnetic resonance imaging and a clinical evaluation at baseline and were followed at three months and one year post-stroke. Using this stroke population, we demonstrated that an accurate stroke location, defined on a voxel basis with the Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping method, significantly improved the prediction of global cognitive outcome assessed at three months post-stroke and was independent from classic predictors such as initial stroke severity, age and stroke volume. Furthermore, the analysis of corticospinal tract (CST) integrity using diffusion tensor imaging at the acute phase allowed to identify an early surrogate marker of wallerian degeneration : the initial fiber number ratio (iFNR) defined as the number of CST fibers from the ipsilateral side of stroke normalized by the number of CST fibers from the contralateral side. The iFNR significantly improved the prediction of motor recovery in stroke patients with an initial severe motor impairment, whereas initial clinical score alone could not.

Keywords : cerebral infarct, prediction, outcome, magnetic resonance imaging, location

Unité de recherche

Physiopathologie de la plasticité neuronale, Inserm U862, Neurocentre Magendie, 146 rue
Léo Saignat 33077 Bordeaux Cedex

*"Time is brain...
MRI is the clock"*

Remerciements

Au Pr Vincent Dousset, mon directeur de thèse

Merci infiniment pour m'avoir permis de faire cette thèse, m'avoir soutenue, fait confiance malgré des périodes de doutes et si bien conseillée. En espérant que notre collaboration se poursuive pour BBS ou d'autres protocoles.

Au Dr Thomas Tourdias

Mille mercis pour ton soutien, ton encadrement et ta confiance qui m'ont permis de me mettre sur les rails, d'avancer et d'aboutir à un travail dont je suis fière. Tu m'as guidée afin que je trouve ma voie et me fasse une place en recherche clinique et je t'en suis grandement reconnaissante.

Aux membres du jury,

Au Pr Catherine Oppenheim

Merci d'avoir accepté d'être rapportrice et de siéger à mon jury de thèse. C'est un honneur pour moi. J'admire votre travail, en particulier sur la diffusion et sur la définition de la zone de pénombre.

Au Pr David Rousseau

Merci de me faire l'honneur d'être rapporteur et de siéger à mon jury de thèse. Le traitement d'images, votre spécialité, est un domaine indissociable du post-traitement et pour lequel j'ai encore beaucoup à apprendre.

Au Pr Didier Leys, Président du jury

C'est un véritable honneur que vous ayez accepté de siéger à mon jury de thèse. Vos travaux de recherche sur l'AVC, en particulier sur les démences pre- et post-AVC sont une référence dans le domaine.

Au Pr Igor Sibon

Merci pour votre encadrement très enrichissant pendant ces trois années. Travailler avec vous et les membres de votre équipe, **Sharmila, Nathalie, Sylvain**, m'a permise d'appréhender l'intérêt clinique de ce travail de thèse. Nous avons encore de belles analyses à venir sur BBS.

Au Dr Pierrick Coupé

Merci d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse. Tes filtres, tes pipelines de post-traitement sont un modèle pour moi et j'aspire à me perfectionner dans ton domaine en continuant notre collaboration sur les protocoles de sclérose en plaques ou sur BBS.

Au Pr Charles Guttmann

Merci de m'avoir accueillie dans ton laboratoire, à Boston. Ces six semaines ont été très enrichissantes pour moi. J'ai beaucoup appris auprès de toi et des membres de ton équipe, en particulier **Nicola, Dominik** et **Michele**.

À mes collègues et collaborateurs,

Aux Dr Pier Vincenzo Piazza et Dr Stéphane Oliet

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire.

Au Pr Bruno Brochet et à son équipe, Mathilde Deloire, Aurélie Ruet et Delphine Hamel

Merci de m'avoir permis de me consacrer à ma thèse en même temps que mes activités d'ingénieur en post-traitement pour vos études.

À tous les membres du service de Neuroradiologie : médecins, manipulateurs et secrétaires, et plus particulièrement **Pascale**, pour ton aide logistique et ton soutien, **Muriel, Élise, Sandrine, Patrice, Loïc, Frédéric, Valentine, Martine, Magalie, Nicolas** et **Cécilia**.

À l'équipe de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Épidémiologique du CHU de Bordeaux, et plus particulièrement **au Dr Julien Asselineau** et **au Dr Paul Perez** pour leur contribution aux analyses statistiques de ce travail.

À tous les habitants du préfabriqué : Iris Lemoine et Jean-François Bauger, du Labex TRAIL et **Anne Thévenoux, Dominique Richard et Claire Thomas** de l'UMS 3428. J'ai passé trois années merveilleuses à vos côtés. Nous sommes toujours restés soudés malgré quelques intempéries.

À Mélanie, manipulatrice de l'UMS 3428, pour sa joie et sa bonne humeur.

À Antoine Bigourdan, mon binôme BBS

Un grand merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse qui ont rendues nos journées de travail le week-end bien plus agréables. Nos travaux de thèse conjoints ont été un vrai booster pour moi.

À Amandine Moroso, mon binôme SEP

Un grand merci pour ta bonne humeur, tes conseils toujours judicieux et ta passion pour ton travail si communicative. Maître Yoda est ravi d'avoir participé à ton projet « Objectif Lobules ».

À mes proches,

À Élodie

Merci pour tous ces moments de joie partagés en cours de RPM et de BodyPump.

À Anne

Mille mercis pour tout ce que tu as fait pour moi durant ces trois années passées à tes côtés. Ton amitié, ton soutien et tes conseils judicieux tout au long de ma thèse, m'ont aidée à grandir et à rebondir après chaque moment difficile. À **Oliver, Axel et Hugo** pour tous les moments de joie que j'ai partagés avec vous.

À Pauline, mon amie bordelaise

Un grand merci pour tous ces moments partagés à Bordeaux ou dans ses environs, ces soirées cinémas, ces restos, pour toutes nos discussions *Castle* et séries en tout genre. C'était un vrai bol d'air frais! Merci aussi pour ton soutien et tes conseils informatiques.

À Charlène, ma meilleure amie

Merci infiniment pour ton soutien et ta présence quotidienne malgré la distance et nos emplois du temps chargés durant ces dernières années. Je garde l'espoir qu'un jour nous puissions à nouveau travailler en binôme. Nous nous comprenons si facilement!

À mes parents

Merci du fond du cœur pour votre soutien infailible, pour les valeurs et principes que vous m'avez enseignés et que j'essaie de mettre en pratique au quotidien. Et surtout merci pour tout l'amour que vous me donnez. **Mamouni**, tu es mon modèle. **Papa**, tu es mon héros.

À mon frère Romain et à ma sœur Marie

Malgré la distance nous formons un bon trio.

À Justine, ma belle-sœur

Merci d'être présente et de prendre soin de mon frère.

À Corinne, ma tante et marraine

Merci pour ton soutien et tes conseils judicieux.

À tous les autres membres de ma famille : grands-parents, oncle, cousin et cousine

Curriculum Vitae

Fanny Munsch

Ingénieur Biomédical, spécialisé en post-traitement d'images IRM

Doctorante en Neurosciences

Université de Bordeaux

Curriculum

Née en décembre 1989 à Montbéliard (25), diplômée en octobre 2012 de l'école d'ingénieur Polytech Marseille, dans la spécialité Génie Biomédical, après une formation de deux ans en classe préparatoire Biologie Chimie Physique Sciences de la Terre à Lyon.

Compétences dans le domaine de la recherche

Mon travail de recherche consiste principalement à mettre au point des procédures de post-traitement et d'analyse d'images IRM.

1. Dans le cadre de ma thèse : utilisation de la méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping; élaboration de scripts informatiques dans les langages Matlab et R pour la construction d'atlas, l'extraction de valeurs, les analyses statistiques; utilisation du logiciel Trackvis pour la tractographie déterministe.

2. En tant qu'ingénieur en post-traitement IRM, financée par le labex TRAIL (Translational Research and Advanced Imaging Laboratory), sur des protocoles de recherche clinique sur la sclérose en plaques : utilisation de l'atlas SUIIT (SPM) pour la segmentation du cervelet et l'analyse des différents lobules postérieurs; du logiciel FSL pour l'analyse des atteintes microstructurelles et de la mesure de l'atrophie globale et sous-corticale; d'un logiciel maison développé par l'équipe du Center for Neurological Imaging (Boston) pour la segmentation automatique des hypersignaux de la substance blanche.

Je gère la partie imagerie du protocole de recherche clinique BBS constitué de 428 patients victimes d'un infarctus cérébral : gestion de la base de données des patients et des données IRM, contrôle qualité des images IRM, échanges avec l'équipe de recherche clinique de l'unité

neurovasculaire. Je participe également à la relecture des évaluations cliniques pour chaque dossier patient et au remplissage des cahiers CRF.

Compétences dans l'enseignement et l'encadrement

J'enseigne depuis deux ans « Les techniques d'imagerie médicale » aux étudiants en première année d'orthophonie. Je leur fais découvrir les bases physiques de la radiologie et du scanner à rayons X, de l'échographie, de la médecine nucléaire et de l'IRM.

J'ai participé à l'encadrement d'étudiants en Master de Neurosciences et de Bioimagerie pour la partie imagerie de leurs projets.

Publications

F. Munsch; S. Sagnier MD; J. Asselineau PhD; A. Bigourdan MD; C.R. Guttmann MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; P. Renou MD; P. Perez MD PhD; V. Dousset MD PhD; I. Sibon MD PhD*; T. Tourdias MD PhD*. **Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome.** *Stroke* (sous presse)

* : participation égale

A. Bigourdan MD*; F. Munsch*; P. Coupé PhD; C. Guttmann MD; S. Sagnier MD; P. Renou MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; V. Dousset MD PhD; I. Sibon MD PhD; T. Tourdias MD PhD. **Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery**

* : participation égale

Soumis à Stroke et en 2ème révision

Glossaire des abréviations

AD	Axial Diffusivity / Diffusivité axiale
ADC	Apparent Diffusion Coefficient / coefficient de diffusion apparent
ADL	Activities of Daily Living / Activités de la vie quotidienne
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AHA	American Heart Association
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASL	Arterial Spin Labeling
ASPECT	Alberta Stroke Programme Early CT
ATP	Adénosine Triphosphate
AUC	Area Under the Curve / Aire sous la courbe
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BBS	« Brain Before Stroke »
BI	Barthel Index / Index de Barthel
CC	Corps Calleux
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval / Intervalle de confiance
CMB	Cerebral Microbleed / Micro-saignement cérébral
CPP	Comité de Protection des Personnes
CST	Corticospinal Tract / Faisceau cortico-spinal
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DTI	Diffusion Tensor Imaging / Tenseur de diffusion
DWI	Diffusion Weighted Imaging / Séquence pondérée en diffusion
FA	Fractional Anisotropy / Fraction d'anisotropie
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
fFNR	final Fiber Number Ratio / Ratio du nombre de fibres final
FGRE	Fast Gradient Echo
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery

FOV	Field Of View / Champ de vue
HAD	Hospital Anxiety and Depression
HI	Hemorrhagic Infarction / Hémorragie pétéchiale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IC	Infarctus Cérébral
iFNR	initial Fiber Number Ratio / Ratio du nombre de fibres initial
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
IR-FSPGR	Inversion Recovery prepared Fast Spoiled Grass
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LI	Lacunar Infarct
Ln	Logarithme népérien
MD	Mean Diffusivity / Diffusivité moyenne
mFugl-Meyer	Domaine moteur du Fugl-Meyer
MMSE	Mini-Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
mNIHSS	Ensemble des sous-scores moteurs du NIHSS
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRS	modified Rankin Scale / Score de Rankin modifié
MTI	Magnetisation Transfert Imaging
MTR	Magnetisation Transfert Ratio
MTT	Mean Transit Time / Temps de transit moyen
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PH	Parenchymal Hematoma / Remaniements à type d'hématome intra-parenchymateux
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PWI	Perfusion Weighted Imaging / Imagerie de perfusion
RD	Radial Diffusivity / Diffusivité radiale
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region Of Interest / Région d'intérêt
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator / Activateur tissulaire du plasminogène
SB	Substance Blanche
SF-36	The Short Form (36) Health Survey

SG	Substance Grise
SLI	Silent Lacunar Infarct
sMoCA	Short MoCA
SPGR	Spoiled Gradient Recalled imaging
SPM	Statistical Parametric Mapping
SVD	Small Vessel Disease / Maladie des petits vaisseaux
SWAN	T2 Star Weighted Angiography
SWI	Susceptibility Weighting Imaging / Imagerie de susceptibilité
TDM	Tomodensitométrie
TICS	Telephone Interview for Cognitive Status
TOF	Time Of Flight / Temps de vol
VLSM	Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping
VTI	Vitesse de Traitement de l'Information
WMH	White Matter Hyperintensity / Hypersignal de la SB

Table des matières

INTRODUCTION	26
Définition	27
Épidémiologie	27
Mécanisme	27
Prise en charge et thérapie	28
Conséquences.....	28
Médecine personnalisée et prédiction	29
Mesure des atteintes fonctionnelles motrices et cognitives.....	30
Prédiction des atteintes fonctionnelles motrices et cognitives en clinique.....	31
Apport de l'imagerie dans la prédiction	32
PARTIE 1 : Étude « Brain Before Stroke »	36
Chapitre 1 : Biomarqueurs d'imagerie associés à un mauvais pronostic	37
1.1.1. Définition des régions	37
1.1.2. Biomarqueurs d'imagerie de la région B associés à un mauvais pronostic	37
1.1.2.1. Les micro-saignements.....	37
1.1.2.2. Les hypersignaux de la substance blanche	39
1.1.2.3. Les lacunes et infarctus lacunaires silencieux	41
1.1.2.4. L'atrophie cérébrale.....	42
1.1.2.5. La charge en fer.....	44
1.1.2.6. Interactions entre biomarqueurs	46
1.1.3. Biomarqueurs d'imagerie de la région A associés à un mauvais pronostic	46
1.1.3.1. Volume de la région A	46
1.1.3.2. Hétérogénéité de la région A.....	47
1.1.3.3. Remaniements hémorragiques	48
1.1.3.4. Localisation de la région A	50
1.1.4. Hypothèse principale de l'étude « Brain Before Stroke ».....	50
Chapitre 2 : Cohorte « Brain Before Stroke »	52
1.2.1. Objectifs primaire et secondaires	52
1.2.2. Protocole.....	52
1.2.2.1. Population	52
1.2.2.2. Évaluation clinique	52
1.2.2.3. Protocole IRM.....	53
1.2.2.4. Récapitulatif de la chronologie de l'étude	55

PARTIE 2 : Travail de thèse - Région A et pronostic	57
Chapitre 1 : Axe de travail 1 - Création d'un atlas de localisation	60
2.1.1. Matériels et méthodes.....	60
2.1.1.1. Population	60
2.1.1.2. Évaluation clinique	60
2.1.1.3. Création de l'atlas	61
2.1.1.3.1. Protocole IRM.....	61
2.1.1.3.2. Segmentation et normalisation des IC	61
2.1.1.3.3. Programme informatique.....	62
2.1.1.3.4. Calcul de volumes pondérés pour un nouveau patient	64
2.1.1.4. Analyses statistiques	67
2.1.2. Résultats	67
2.1.2.1. Caractéristiques de la population	67
2.1.2.2. Atlas de localisation	68
2.1.2.3. Analyses statistiques	69
2.1.3. Discussion	70
Chapitre 2 : Axe de travail 2 - Création de cartes VLMS, de modèles de prédiction et validation interne	74
2.2.1. Introduction	74
2.2.2. Méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping	74
2.2.3. Matériels et méthodes.....	75
2.2.3.1. Population	75
2.2.3.2. Évaluation clinique	76
2.2.3.3. Protocole IRM.....	77
2.2.3.4. Analyses des données.....	77
2.2.3.4.1. Segmentation et normalisation des IC	77
2.2.3.4.2. Création des cartes VLMS	77
2.2.3.4.3. Extraction de la variable de localisation	77
2.2.3.4.4. Développement des modèles de prédiction	79
2.2.3.4.5. Validation interne	80
2.2.4. Résultats	81
2.2.4.1. Caractéristiques de la population	81
2.2.4.2. Analyses VLMS	81
2.2.4.2.1. Carte VLMS de mRS	81
2.2.4.2.2. Carte VLMS de MoCA	82
2.2.4.3. Pronostic fonctionnel	84
2.2.4.4. Pronostic cognitif	85
2.2.5. Discussion	87

Chapitre 3 : Validation des modèles de prédiction.....	89
2.3.1. Matériels et méthodes.....	89
2.3.1.1. Population	89
2.3.1.2. Analyses statistiques	89
2.3.2. Résultats	89
2.3.2.1. Caractéristiques de la population	89
2.3.2.2. Pronostic fonctionnel	90
2.3.2.3. Pronostic cognitif	91
2.3.3. Discussion	92
Chapitre 4 : Axe de travail 3 - Localisation et prédiction de la motricité fine	96
2.4.1. Introduction	96
2.4.2. Matériels et méthodes.....	96
2.4.2.1. Population	96
2.4.2.2. Évaluation clinique	97
2.4.2.3. Protocole IRM.....	97
2.4.2.4. Analyse des données	97
2.4.2.4.1. Segmentation des IC, carte VLSM et extraction de la variable de localisation	97
2.4.2.4.2. Analyses statistiques	97
2.4.3. Résultats	98
2.4.3.1. Carte VLSM de mFugl-Meyer	98
2.4.3.2. Pronostic fonctionnel moteur	100
2.4.3.3. Échantillon de validation.....	101
2.4.4. Discussion	102
Chapitre 5 : Axe de travail 4 - Ratio du nombre de fibres initial et prédiction du pronostic moteur à long terme	104
2.5.1. Introduction	104
2.5.2. Matériels et méthodes.....	104
2.5.2.1. Population	104
2.5.2.2. Évaluation clinique	105
2.5.2.3. Données IRM	105
2.5.2.3.1. Protocole IRM.....	105
2.5.2.3.2. Justification de l'analyse du DTI à la phase précoce	106
2.5.2.3.3. Analyse du DTI.....	106
2.5.2.3.3.1. Débruitage du DTI	106
2.5.2.3.3.2. Segmentation de l'IC	107
2.5.2.3.3.3. Tractographie	107
2.5.2.4. Analyses statistiques	108
2.5.3. Résultats	109
2.5.3.1. Caractéristiques de la population	109
2.5.3.2. Relation entre iFNR et fFNR	110

2.5.3.3. Prédiction de la récupération motrice par la sévérité initiale	110
2.5.3.4. Valeur ajoutée pronostique de l'iFNR comparé au mFugl-Meyer initial	112
2.5.3.5. Valeur ajoutée de l'iFNR comparé aux autres facteurs prédictifs	114
2.5.4. Discussion	115
CONCLUSION & PERSPECTIVES	119
BIBLIOGRAPHIE	123
PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS.....	141
1. Publications	142
2. Communication orale	142
3. Communication affichée.....	142
ANNEXES	143
Annexe 1 : Échelle de Rankin modifiée	144
Annexe 2 : Score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	145
Annexe 3 : Échelle Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	148
Annexe 4 : Domaine moteur du Score Fugl-Meyer	149
Annexe 5 : Munsch <i>et al.</i> "Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome" <i>Stroke</i> (accepté).....	151
Annexe 6 : Bigourdan <i>et al.</i> "Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery" <i>Stroke</i> (soumis, 2 ^{ème} révision).....	176

Glossaire des tables

Table 1 : Paramètres des séquences du protocole IRM de BBS.....	55
Table 2 : Caractéristiques de la population (n=186) à trois mois.....	68
Table 3 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois.....	69
Table 4 : Régression logistique multivariée : facteurs prédictifs d'une bonne évolution fonctionnelle motrice à trois mois.....	70
Table 5 : Caractéristiques de la population en fonction des pronostics fonctionnel moteur et cognitif (n=215, n=214 pour le mRS et n=198 pour la MoCA).....	81
Table 6 : Régions éloquentes pour le pronostic fonctionnel moteur.....	82
Table 7 : Régions éloquentes pour le pronostic cognitif.....	83
Table 8 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois.....	84
Table 9 : Modèles de prédiction du mRS à trois mois.....	84
Table 10 : AUC des modèles de prédiction du mRS à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne.....	85
Table 11 : Comparaison des variables indépendantes en fonction de la MoCA à trois mois.....	85
Table 12 : Modèles de prédiction de la MoCA à trois mois.....	86
Table 13 : AUC des modèles de prédiction de la MoCA à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne.....	86
Table 14 : AUC des modèles de prédiction de la sMoCA à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne.....	87
Table 15 : Caractéristiques de la population en fonction des pronostics fonctionnel moteur et cognitif (n=74 pour le mRS et n=69 pour la MoCA).....	90
Table 16 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois.....	90
Table 17 : AUC des modèles de prédiction du mRS à trois mois pour l'échantillon de validation.....	91
Table 18 : Comparaison des variables indépendantes en fonction de la MoCA à trois mois.....	91
Table 19 : AUC des modèles de prédiction de la MoCA à trois mois pour l'échantillon de validation.....	91
Table 20 : Régions éloquentes pour le pronostic fonctionnel moteur.....	99
Table 21 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mFugl-Meyer à trois mois.....	100
Table 22 : Modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois.....	100
Table 23 : AUC des modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne.....	101
Table 24 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mFugl-Meyer à trois mois.....	101
Table 25 : AUC des modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois pour l'échantillon de validation.....	102

Table 26 : Caractéristiques de la population (n=117).....	110
Table 27 : Régression logistique ordinale : facteurs prédictifs d'une bonne récupération motrice (n=117).....	114
Table 28 : Régression logistique ordinale : facteurs prédictifs d'une bonne récupération motrice (n=117) incluant le mNIHSS initial	114

Glossaire des figures

Figure 1 : Proposition de définition de la zone de pénombre ischémique.....	34
Figure 2 : Un cerveau, deux régions	37
Figure 3 : Chronologie de l'étude BBS.....	55
Figure 4 : Éloquence des zones - Étude BBS.....	58
Figure 5 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 1.....	60
Figure 6 : Carte de couverture cérébrale des masques lésionnels des 208 patients.....	68
Figure 7 : Atlas de localisation construit avec 208 patients	68
Figure 8 : Influence du NIHSS initial sur le pronostic fonctionnel moteur (Hand <i>et al.</i> (144))	72
Figure 9 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 2.....	76
Figure 10 : Cartes VLSM de mRS non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$)	82
Figure 11 : Cartes VLSM de MoCA non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$).....	83
Figure 12 : Cartes VLSM de mFugl-Meyer non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$)	99
Figure 13 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 3.....	105
Figure 14 : Image DTI native (A) et image DTI après débruitage (B).....	107
Figure 15 : Positionnement des régions d'intérêt de départ et d'arrivée	108
Figure 16 : Relation entre la sévérité initiale et la récupération motrice sur toute la population.....	111
Figure 17 : Relation entre la sévérité initiale et la récupération motrice sur la sous-population de patients avec déficit léger à modéré	111
Figure 18 : Relation entre récupération motrice, iFNR et sévérité initiale	112
Figure 19 : Superposition de la reconstruction du faisceau cortico-spinal sur l'image de diffusion débruitée - Patient âgé de 69 ans avec : un IC droit de 25 cm ³ , un mFugl-Meyer initial égal à 12, un iFNR égal à 0, un fFNR restant à 0 et un mFugl-Meyer final à 12 => <i>Pas de récupération</i>	113
Figure 20 : Superposition de la reconstruction du faisceau cortico-spinal sur l'image de diffusion débruitée - Patient âgé de 84 ans avec : un IC droit de 21 cm ³ , un mFugl-Meyer initial égal à 26, un iFNR égal à 0,4, un fFNR égal à 0,52 et un mFugl-Meyer final égal à 79 => <i>Récupération considérable (53 points)</i>	113

Résumé synoptique

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'apport de l'imagerie en sus de la clinique pour améliorer les pronostics fonctionnel moteur et cognitif après un infarctus cérébral.

Partie 1 : Étude « Brain Before Stroke »

Chapitre 1 : Biomarqueurs d'imagerie associés à un mauvais pronostic

Des variables d'imagerie caractérisant la lésion ischémique (région A), comme le volume, la localisation de l'infarctus cérébral (IC), les remaniements hémorragiques et l'hétérogénéité de la lésion sont significativement associées avec les pronostics fonctionnel moteur et/ou cognitif après la survenue d'un infarctus cérébral.

Par ailleurs, l'état du parenchyme cérébral (région B) sur lequel survient l'infarctus cérébral influencerait aussi le pronostic. En effet, la présence d'hypersignaux de la substance blanche, de micro-saignements, d'infarctus lacunaires silencieux, d'une atrophie globale et/ou corticale et sous-corticale, d'une accumulation de fer dans les noyaux gris centraux sont autant de signes du vieillissement du cerveau et sont des facteurs prédictifs du déclin fonctionnel moteur et cognitif dans la population générale. Ils seraient aussi associés avec les pronostics fonctionnel moteur et cognitif après un IC et pourraient compromettre la récupération. Ils font l'objet d'une étude prospective, monocentrique sur 428 patients victimes d'un infarctus cérébral sus-tentorial nommé BBS pour « Brain Before Stroke ».

Chapitre 2 : Cohorte « Brain Before Stroke »

Les patients étaient consécutivement inclus dans le protocole BBS s'ils répondaient aux critères suivants : hommes et femmes âgés de 18 ans et plus, avec un diagnostic d'infarctus cérébral sus-tentorial léger à sévère (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, compris entre 1 et 25) datant de 24 à 72 heures, consentement libre, éclairé et écrit du patient ou de sa famille. Les critères d'exclusion étaient : antécédent d'IC avec déficit fonctionnel ($mRS \geq 1$), IC sous-tentorial, présence de troubles cognitifs sévères (démence) ou

de troubles psychiatriques en dehors de l'état dépressif majeur, coma, femmes enceintes ou allaitant et contre-indications à l'IRM.

Les patients ont eu une évaluation clinique et un examen IRM à l'inclusion (entre 24 et 72 heures) et à la phase chronique (un an). Une évaluation clinique seule a été réalisée à trois mois après l'IC. L'évaluation clinique était constituée d'une batterie de scores testant les fonctions motrices et l'incapacité, tels que le Fugl-Meyer et le mRS, et les fonctions cognitives, comme la Montreal Cognitive Assessment (MoCA), entre autres. L'examen IRM était constitué d'une séquence de diffusion, pour l'analyse de la lésion ischémique, d'une séquence FLAIR, pour l'analyse des hypersignaux de la substance blanche, d'une séquence 3DT1 pour l'analyse de l'atrophie, d'une séquence T2* écho de gradient et d'une séquence de susceptibilité pour l'étude des micro-saignements et de la charge en fer, d'une séquence en tenseur de diffusion pour l'analyse de l'atteinte microstructurale, d'une séquence de perfusion par Arterial Spin Labeling pour mesurer une hypoperfusion globale chronique et d'une séquence d'angiographie en temps de vol pour visualiser si la recanalisation a été effectuée.

Partie 2 : Travail de thèse - Région A et pronostic

L'hypothèse principale de ce travail de thèse était que la localisation de l'infarctus cérébral, appelé région A, pourrait être un facteur prédictif des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive après un IC, et ce indépendamment des variables consensuelles telles que l'âge, la sévérité initiale et le volume.

Dans chaque axe de travail, nous avons caractérisé la localisation de l'IC avec différentes méthodes mais avec le même objectif d'obtenir une information de localisation précise, définie à l'échelle du voxel ou impactant le faisceau cortico-spinal.

Chapitre 1 : Axe de travail 1 - Création d'un atlas de localisation

Dans ce premier axe de travail, nous avons construit un atlas des régions éloquentes pour le pronostic fonctionnel moteur, évalué par le mRS à trois mois après l'IC, sur un échantillon de la cohorte BBS constitué de 208 patients. Pour cela, nous avons pondéré chaque voxel inclus dans l'IC d'un patient en lui attribuant une nouvelle valeur égale à $\frac{NIHSS}{\text{Volume de l'IC}}$. Puis, nous avons superposé les lésions de tous les patients et moyenné les valeurs pour chaque voxel. Quand un patient n'avait pas participé à la création de l'atlas, nous

superpositions sa lésion sur la carte et nous moyennions les valeurs prises par les voxels inclus dans l'IC. Nous obtenions une pondération moyenne que nous multiplions par le volume de l'IC pour obtenir une nouvelle variable, le volume pondéré. Cette nouvelle variable était plus corrélée au mRS à trois mois que le volume seul mais n'était pas un facteur prédictif de l'évolution fonctionnelle motrice. Nous avons déduit qu'en attribuant la même pondération à tous les voxels d'un IC, nous noyions un peu l'information de localisation car certains voxels pouvaient être éloquentes et d'autres non. Cela était notamment valable pour les IC de gros volume. Dans ce contexte, pour obtenir réellement une information de localisation à l'échelle du voxel, nous avons décidé d'utiliser une méthode récente et très répandue aujourd'hui : la méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping, VLSM.

Chapitre 2 : Axe de travail 2 - Création de cartes VLSM, de modèles de prédiction et validation interne

La méthode VLSM analyse voxel à voxel la relation entre la présence d'une lésion et un score clinique.

Dans cet axe de travail, nous avons construit des cartes VLSM pour le mRS et la MoCA à partir d'un échantillon de développement constitué des 215 premiers patients de l'étude BBS. À partir de ces cartes, nous avons extrait le nombre de voxels éloquentes inclus dans l'IC de chaque patient. Ce nombre de voxels éloquentes caractérisant la localisation fine de l'IC a été intégré dans des modèles de régression logistique multivariée incluant les variables cliniques et d'imagerie consensuelles (NIHSS, âge et volume) pour prédire les évolutions fonctionnelle motrice et cognitive à trois mois après l'IC. La localisation de l'IC était le meilleur facteur prédictif de la MoCA et améliorait significativement la précision du modèle de prédiction pour l'évolution cognitive. En revanche, elle n'apportait pas de valeur ajoutée pour le pronostic fonctionnel moteur, pour qui le meilleur facteur prédictif était le NIHSS.

Chapitre 3 : Axe de travail 2 - Validation des modèles de prédiction

Nous avons testé la fiabilité de nos modèles de prédiction sur un échantillon indépendant de validation constitué des 74 derniers patients de l'étude BBS. Les résultats étaient identiques à ceux obtenus avec l'échantillon de développement. La localisation de l'IC améliorait significativement la précision du modèle de prédiction de la MoCA à trois mois pour l'évolution cognitive mais n'apportait pas de valeur ajoutée pour prédire le mRS à trois

mois pour l'évolution fonctionnelle motrice. Nous avons présumé que le choix du score n'était peut-être pas adéquat car le mRS est un score ordinal constitué de sept grades et, donc, que l'utilisation d'une échelle continue de motricité fine, comme le Fugl-Meyer, permettrait d'augmenter la valeur ajoutée de la localisation de l'IC.

Ce travail a donné lieu à une publication acceptée dans la revue *Stroke* : F. Munsch; S. Sagnier MD; J. Asselineau PhD; A. Bigourdan MD; C.R. Guttmann MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; P. Renou MD; P. Perez MD PhD; V. Dousset MD PhD; I Sibon MD PhD*; Thomas Tourdias MD PhD*. **Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome.** *Stroke* (sous presse)

Chapitre 4 : Axe de travail 3 - Localisation et prédiction de la motricité fine

Nous avons, donc, construit une carte VLSM du domaine moteur du Fugl-Meyer, mFugl-Meyer. Nous avons, ensuite, testé l'apport de la localisation de l'IC, définie par le nombre de voxels éloquents, dans un modèle de régression logistique multivariée incluant les variables consensuelles pour prédire le mFugl-Meyer à trois mois. La localisation de l'IC était un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice mais n'améliorait pas significativement la prédiction. Pour encore affiner l'analyse du rôle de la localisation dans la prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice, nous avons émis l'hypothèse qu'une analyse précoce de l'intégrité du faisceau cortico-spinal (CST) (entre 24 et 72 heures), une des deux voies motrices volontaires descendantes, en tenseur de diffusion (DTI) permettrait de prédire la dégénérescence wallérienne observée à la phase chronique (un an) et, par conséquent, la récupération motrice.

Chapitre 5 : Axe de travail 4 - Ratio du nombre de fibres initial et prédiction du pronostic moteur à long terme

Pour cela, nous avons reconstruit les faisceaux CST du côté ipsilatéral à l'IC et du côté controlatéral par tractographie déterministe en plaçant des régions d'intérêt au niveau du cortex moteur primaire et dans les pédoncules cérébraux antérieurs. Nous avons compté le nombre de fibres de chaque côté et pour s'affranchir des atteintes microstructurelles dues à l'âge nous avons calculé un ratio. Nous avons défini un ratio du nombre de fibres initial (iFNR) dit « virtuel » à partir de l'analyse du DTI acquis entre 24 et 72 heures car la

dégénérescence wallérienne n'est pas encore présente à cette phase et un ratio du nombre de fibres réel (fFNR) à partir de l'analyse du DTI acquis à un an après l'IC. Nous avons montré que le iFNR était fortement corrélé au fFNR et serait donc un marqueur précoce de la dégénérescence wallérienne. Ensuite, nous avons identifié une sous-population de patients pour laquelle la sévérité initiale mesurée au chevet du patient, définie par le mFugl-Meyer initial, échouait à prédire la récupération motrice ($\Delta\text{mFugl-Meyer} = \text{mFugl-Meyer à 1 an} - \text{mFugl-Meyer initial}$). Ces patients avaient un déficit moteur initial élevé et il existait une grande variabilité de récupération selon les patients. En revanche, le iFNR était fortement corrélé à la récupération motrice et a permis d'identifier deux groupes de patients : i) un groupe constitué de patients qui avaient un faible mFugl-Meyer initial et un faible iFNR et ne récupéraient pas; ii) un groupe de patients qui avaient un faible mFugl-Meyer initial et un iFNR plus élevé car des fibres avaient été préservées et qui récupéraient de manière considérable.

Ce travail a donné lieu à une publication soumise à la revue Stroke et est actuellement en deuxième révision : A. Bigourdan MD*; F. Munsch*; P. Coupé PhD; C. Guttmann MD; S. Sagnier MD; P. Renou MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; V. Dousset MD PhD; I. Sibon MD PhD; T. Tourdias MD PhD. **Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery.** (Deuxième révision)

En conclusion, la localisation de l'IC est un facteur prédictif de l'évolution cognitive globale à trois mois après un IC et de la récupération motrice chez les patients avec un déficit moteur initial sévère témoignant de l'atteinte de l'intégrité du faisceau cortico-spinal par l'IC chez ces patients.

L'imagerie est donc une alliée à la clinique pour prédire de manière précise l'évolution clinique d'un patient victime d'un infarctus cérébral.

INTRODUCTION

Définition

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) a été défini en 1970 par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale, avec des symptômes durant plus de 24 heures ou conduisant à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire » (1). Cette définition n'a pas été modifiée depuis.

Épidémiologie

L'AVC est devenu la 5^{ème} cause de mortalité aux États-Unis en décembre 2014 mais reste néanmoins la 2^{nde} cause de mortalité dans le monde. En 2010, la prévalence des AVC dans le monde était estimée à 33 millions dont 16,9 millions étaient des premiers AVC (2). En France, en 2010, 130 000 personnes ont été frappées d'un AVC et 32 500 en sont décédées (3). L'incidence des AVC augmente avec l'âge. En effet, près de 75% des AVC surviennent après 65 ans (3). Du fait du vieillissement de la population, le nombre de patients atteints d'AVC est en continuelle augmentation.

Mécanisme

Les AVC sont de types ischémiques (87%) ou hémorragiques (13%). Les AVC hémorragiques regroupent les hémorragies intracérébrales (10%) et les hémorragies méningées (3%). Ils sont dus à la rupture d'une petite artère fragilisée par une maladie préexistante (athérosclérose ou angiopathie amyloïde) et d'une hypertension artérielle, ou d'une malformation vasculaire, ou plus rarement de troubles de la coagulation. Les AVC ischémiques regroupent les Infarctus Cérébraux (IC) et les Accident Ischémiques Transitoires (AIT) redéfinis en 2009 par l'American Heart Association (AHA) comme étant « un épisode transitoire de dysfonction neurologique due à une ischémie focale cérébrale, médullaire ou rétinienne, sans lésion cérébrale identifiable en imagerie » (4). Dans cette thèse, seuls les IC seront étudiés.

Il existe trois mécanismes principaux à l'origine d'un IC :

- un mécanisme embolique, le plus fréquent, qui correspond à l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus d'origine cardiaque ou artérielle;
- un mécanisme hémodynamique qui correspond à une diminution focale (sténose sévère) ou globale de la perfusion cérébrale;

- l'atteinte des petites artères perforantes par lipohyalinose dans le contexte d'une hypertension artérielle à l'origine d'infarctus lacunaires.

Prise en charge et thérapie

Une prise en charge à la phase aigüe de l'AVC est nécessaire pour rétablir le flux sanguin cérébral et ainsi sauver les tissus hypoperfusés mais toujours viables. Depuis 1995, la thrombolyse par injection intraveineuse d'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) est l'unique traitement efficace présent sur le marché mondial pour permettre la dissolution du caillot sanguin (5,6). En Europe, il a démontré une efficacité à réduire le handicap à long terme s'il était administré dans les 4,5h (7) (3h aux États-Unis). Plus récemment, avec le développement de nouveaux dispositifs de thrombectomie intra-artérielle (stent-retriever), des essais cliniques ont permis de démontrer une amélioration du pronostic fonctionnel chez les patients thrombectomisés en sus de la thrombolyse intraveineuse par rapport aux patients uniquement thrombolysés (8–12). La fenêtre thérapeutique de la thrombectomie peut s'étendre à 6 heures après l'AVC.

Conséquences

Les personnes dépendantes nécessitent des traitements adaptés, une rééducation physique et/ou cognitive plus ou moins intensive (13,14). Des aidants sont indispensables quotidiennement ainsi que des aménagements potentiels de leur habitation. Et ceci pour une durée de quelques mois à une durée illimitée. Cela engendre des coûts financiers conséquents. En effet, aux États-Unis, les frais directs médicaux (le séjour à l'hôpital + les médicaments + la rééducation + les soins à domicile) en moyenne par patient victime d'un AVC s'élèvent à 4 692\$ annuellement (2). En France, les coûts sont plus élevés avec un montant de 16 700€ par patient la première année (60% concernent les frais d'hospitalisation) et 11 000€ les années suivantes. Cela représente 3% des dépenses de santé (15). Les AVC représentent donc un véritable problème de santé publique, dans un contexte de restriction budgétaire. Ils constituent également un problème social. Un routier peut, en effet, perdre son travail en raison d'un déficit visuel.

En effet, parmi les personnes ayant survécu à un AVC, selon les études, 25 à 74% sont complètement dépendantes d'un aidant pour exécuter les activités de la vie quotidienne (*Activities of Daily Living* en anglais, ADL) (16). L'autonomie des patients décline au cours des années même chez les patients indépendants quelques mois après l'IC (Barthel Index,

BI ≥ 95) (17). Ce déclin est différé chez les patients ayant suivi une rééducation mais se manifeste tout de même. Une grande partie de la récupération s'effectue dans les trois premiers mois après l'IC (18) mais elle continue, avec une moindre ampleur, plusieurs mois après (19). Par conséquent, les évaluations cliniques sont généralement réalisées à trois mois, parfois à six mois, un an et au-delà. Après l'arrêt de la rééducation, les capacités motrices des patients s'amenuisent avec le temps pour atteindre la valeur observée au début de la rééducation (deux mois après l'ictus) à cinq ans après l'AVC (19). Les troubles cognitifs sont très fréquents à trois mois après l'AVC (83% dans une étude récente de Jokinen *et al.* (20)) même chez les patients ayant récupéré et qui sont fonctionnellement indépendants (score de Rankin modifié compris entre 0 et 1) puisque, dans cette même étude, 71% des patients avec un excellent pronostic souffrent de troubles cognitifs (20). Cette atteinte cognitive a longtemps été ignorée mais son impact sur le handicap (21,22), les activités de la vie quotidienne (21,22), la qualité de vie (22) et la mortalité (23) a depuis été démontré (21,22). Dans une étude longitudinale récente effectuée sur une large cohorte de 23 572 personnes âgées de plus de 45 ans sans trouble cognitif à l'inclusion, Levine *et al.* ont montré qu'il existait, chez les patients victimes d'un AVC au cours du suivi, un déclin des fonctions cognitives globales, et en particulier des fonctions exécutives, au moment de l'AVC et que ce déclin persistait au cours des années suivant l'AVC, étant même accéléré par rapport à celui normalement observé chez les personnes âgées (24). Cette étude ne permet pas de conclure sur les causes du déclin cognitif à la phase aigüe ni sur le déclin cognitif accéléré après l'AVC mais propose plusieurs hypothèses comme une rééducation incomplète, la présence de facteurs de risque non contrôlés induisant de nouvelles altérations vasculaires ou encore un changement du comportement (24).

Il est donc nécessaire de mettre au point pour chaque patient dès les premières heures de l'IC les thérapies les mieux adaptées.

Médecine personnalisée et prédiction

La connaissance qui s'approfondit des multiples causes et facteurs d'influence, des multiples conséquences et facteurs pronostiques, des multiples thérapeutiques doit conduire à l'utilisation de moyens diagnostiques, pronostiques (clinique, imagerie, biologie, génétique, parmi d'autres) adaptés au patient, afin d'optimiser sa prise en charge sur une base individuelle.

Dans ce contexte, il est essentiel de pouvoir prédire le plus précocement possible l'évolution clinique d'un patient victime d'un AVC. Cela permet

(1) de l'informer ainsi que sa famille concernant sa capacité de récupération;

(2) d'adapter les thérapies, dont la rééducation, dès les premiers jours et d'aider à son orientation vers un centre de soins spécialisé en fonction de la sévérité des déficiences, dans le but de faciliter par la suite le retour à domicile; en effet, un patient atteint d'hémiplégie de gravité intermédiaire pour lequel on prédit une bonne récupération motrice sera orienté vers un centre de soin neurologique et suivra un schéma rééducatif multidisciplinaire coordonné (25,26);

(3) la création de groupes de patients avec des pronostics homogènes lors d'un essai clinique. L'efficacité d'un nouveau médicament est ainsi testée sur une population homogène cible de patients (27,28).

Depuis plusieurs décennies, les médecins et chercheurs essaient de mettre au point des modèles statistiques plus ou moins complexes de prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice et cognitive. Le modèle idéal doit être le plus simple et le plus précis possible pour être utilisable en routine clinique dès les premières heures de l'IC.

Mesure des atteintes fonctionnelles motrices et cognitives

Concernant la mesure de l'incapacité, les variables cliniques les plus utilisées sont le score de Rankin modifié (mRS) qui évalue le handicap du patient, et l'index de Barthel (BI) qui teste la capacité à exécuter les activités de la vie quotidienne (29,30).

Le mRS est issu d'une échelle ordinale qui contient sept grades : de 0 à 2, le patient est fonctionnellement indépendant, de 3 à 5 il est dépendant d'un aidant et le grade 6 est attribué aux patients décédés suite à leur AVC. Dans le cadre d'essais cliniques, pour tester si un nouveau médicament permet de réduire le taux de patients dépendants, on évalue généralement l'évolution du patient selon qu'il soit fonctionnellement indépendant ($mRS \leq 2$) ou non ($mRS > 2$). Néanmoins, de nombreuses études ont opté pour un seuil de $mRS \leq 1$ pour évaluer les patients qui ont un excellent pronostic (29,31,32).

Le BI est une échelle sur 100 avec des questions à cinq points. Le seuil d'indépendance fonctionnelle est assez variable dans la littérature (de >60 à ≥ 85) (29,30,32). Une échelle simplifiée sur 20 points existe, et est très utilisée. Les patients sont considérés comme fonctionnellement indépendants si leur $BI \geq 19$ (33). L'indépendance fonctionnelle des patients est principalement conditionnée par leurs capacités motrices. Néanmoins, la cognition y

compris le langage, les fonctions visuelles, les troubles émotionnels et la douleur impactent cette indépendance fonctionnelle. Ces aspects ne sont pas directement évalués par les variables cliniques fonctionnelles motrices telles que le mRS mais sont implicitement intégrés dans les tests (32).

Pour évaluer l'atteinte purement motrice, des échelles de motricité fine telle que le Fugl-Meyer peuvent être utilisées. Le Fugl-Meyer a été développé initialement pour évaluer la récupération motrice des patients hémiplegiques après leur AVC (34). Il est divisé en 6 domaines : le domaine moteur, l'amplitude des mouvements articulaires, les douleurs articulaires, l'équilibre, la sensation (toucher léger) et le sens de position. Le score total est de 242 points. Le domaine moteur est composé d'items mesurant le mouvement, la coordination et les réflexes du membre supérieur atteint (épaule, coude, avant-bras, poignet, main) et du membre inférieur atteint (hanche, genou, cheville). Les valeurs de ce domaine sont comprises entre 0 (hémiplegie) et 100 (performance motrice normale) avec 66 points pour les items du membre supérieur et 34 points pour ceux du membre inférieur. Les items composant ce domaine moteur ont été élaborés en prenant en compte les différents éléments intervenant dans les étapes de la récupération. De plus, ce domaine contrairement aux 5 autres est mesuré objectivement par un spécialiste (kinésithérapeute ou ergothérapeute); il ne nécessite donc pas la perception subjective du patient. Pour cette raison, le domaine moteur est souvent utilisé seul dans les études. Il a, de ce fait, été largement évalué et, par la suite, validé (35).

Pour les troubles cognitifs, des échelles composites comme le Mini-Mental State Examination (MMSE) ou l'échelle de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sont adaptées pour évaluer rapidement la présence de troubles cognitifs légers, en testant différents domaines cognitifs comme l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire, les capacités visuo-spatiales, le langage et l'orientation (36–38). Les items de la MoCA permettent d'évaluer séparément ces domaines. Des analyses plus approfondies d'un domaine cognitif particulier peuvent être réalisées en utilisant des échelles spécifiques, par exemple le Stroop test pour évaluer les fonctions exécutives, le clock drawing test pour les capacités visuospatiales et le Boston naming test pour le langage.

Prédiction des atteintes fonctionnelles motrices et cognitives en clinique

Les premiers facteurs prédictifs mis en évidence et reconnus par tous les spécialistes de l'IC sont cliniques. Il s'agit de l'âge du patient et de la sévérité initiale des déficits neurologiques de l'IC (30,39–41). En effet, il a été démontré que plus un patient était âgé

et/ou plus son IC était sévère, plus ses chances de bien récupérer diminuaient. Ces deux paramètres cliniques sont des facteurs prédictifs à la fois des pronostics fonctionnel moteur et cognitif (20,30,39–44). La sévérité initiale est souvent évaluée avec l'échelle National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) sur 42 points qui contient 15 items testant le niveau de conscience, la motricité des membres, la sensibilité, la coordination (ataxie), le langage (aphasie), la parole (dysarthrie), l'héminégligence, la vision, la paralysie faciale, le mouvement des yeux (32,45). La sévérité initiale évaluée avec le NIHSS est fortement corrélée avec le pronostic fonctionnel moteur. Un patient avec un NIHSS >15 initialement a peu de chance de bien se rétablir tandis qu'un patient avec un NIHSS ≤6 devrait bien récupérer (46). Néanmoins, la sévérité initiale évaluée par le NIHSS est moins prédictive du bon pronostic cognitif que moteur (47,48). En effet, les domaines cognitifs comme l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire ne sont pas évalués par cette échelle. Quand un seul domaine cognitif est étudié, son atteinte initiale peut être utilisée comme facteur prédictif. Par exemple, Lazar *et al.* ont utilisé la sévérité initiale de l'atteinte du langage pour prédire la récupération du langage à trois mois. A elle seule, elle permettait d'expliquer 33% de la variance du modèle de prédiction (49). D'autres variables comme l'éducation (20), un antécédent d'AVC (43,50) ou la présence de troubles cognitifs préalables à l'IC (43,50) sont aussi des facteurs prédictifs de l'évolution cognitive. Ensemble, l'âge et le NIHSS initial (avant thrombolyse) permettent de classer correctement environ 70% des patients concernant leur pronostic fonctionnel moteur (40). Bien que ces deux variables cliniques soient globalement de bons facteurs prédictifs, il reste à trouver d'autres variables pour augmenter leur efficacité pronostique

Apport de l'imagerie dans la prédiction

Avec le développement de l'imagerie cérébrale, de nouvelles perspectives sont apparues. Une tomодensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) sont indispensables pour établir le diagnostic d'un AVC. En urgence, une TDM peut être réalisée car elle est souvent plus accessible, et plus adaptée aux patients d'emblée très affectés. La TDM permet de différencier un IC d'une hémorragie intracérébrale. L'angioscanner permet de localiser l'interruption vasculaire. Néanmoins, l'IRM est une technique plus sensible pour la visualisation des IC dès les premières minutes (imagerie de diffusion) permettant donc de localiser précisément l'IC, de mesurer son volume, d'éliminer une hémorragie. L'angiographie par résonance magnétique (Time Of Flight, TOF, et/ou dynamique avec gadolinium) permet

de déterminer la zone d'occlusion vasculaire. Les petits infarctus lacunaires sont également identifiables. Pour cela, la séquence IRM de prédilection est la séquence de diffusion (DWI) qui permet d'imager le mouvement des molécules d'eau. Lors d'un IC, la souffrance par hypoxie entraîne une défaillance du métabolisme cellulaire (en particulier de la synthèse d'ATP par respiration cellulaire) à l'origine d'un dysfonctionnement des canaux Na^+/K^+ (ATP dépendants) avec une pénétration de Na^+ et un appel d'eau intracellulaire (œdème cytotoxique). Cette restriction de diffusion des molécules d'eau extracellulaires se traduit par un hypersignal franc sur une séquence de diffusion et une baisse du coefficient de diffusion apparent (ADC) de 20 à 50% (51) avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90% (52). À cette phase succède une phase d'afflux d'eau et de protéines intravasculaires dans l'espace extracellulaire, suite à l'altération de la barrière hémato-encéphalique, générant un œdème dit vasogénique. C'est la séquence FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) qui, à ce stade un peu plus tardif (quelques heures), sera la plus sensible. La séquence de diffusion permet de visualiser le cœur de l'IC pour lequel le débit sanguin cérébral est inférieur à 12 mL/min/100g de tissu ce qui entraîne des lésions cellulaires irréversibles et donc la mort cellulaire. Autour du cœur de l'IC se trouve la pénombre ischémique qui correspond à une zone où le débit sanguin cérébral est fortement diminué (entre 12 et 18mL/min/100g de tissu) pour une normale à 45-60 mL/min/100g de tissu (53), les cellules sont en souffrance mais restent potentiellement viables. Une recanalisation précoce est nécessaire pour rétablir le flux sanguin dans cette zone et éviter la mort cellulaire. La perfusion cérébrale peut être imagée par un scanner de perfusion ou en utilisant la séquence de perfusion avec injection en bolus de gadolinium (PWI) ou la séquence Arterial Spin Labeling (ASL) en IRM. La séquence de perfusion injectée étudie les effets de premier passage du gadolinium au sein de la microcirculation cérébrale. On peut obtenir des paramètres tels que le temps de transit moyen (MTT), le temps d'apparition du pic, le volume sanguin cérébral relatif et le débit sanguin cérébral local relatif. L'ASL est une technique non invasive qui permet de mesurer le débit sanguin cérébral en mL/min/100g de tissu. La pénombre ischémique peut se définir de façon très simple comme la zone de mismatch Diffusion/Perfusion c'est-à-dire la zone ayant une perfusion anormale et une diffusion normale. La délimitation de la zone de pénombre est souvent réalisée sur la carte MTT obtenue, après post-traitement de la séquence PWI, pour la qualité de son contraste. Néanmoins, elle surestime la taille de la zone de pénombre et intègre la zone d'oligémie, dans laquelle le débit sanguin cérébral est diminué mais qui n'évoluera pas vers une ischémie (54–56). De plus, environ seulement 1/3 des IC délimités initialement (<6h) grossissent dans les heures suivants l'IC (56). Certains volumes de l'IC restent stables

voire même régressent dû à une reperfusion spontanée ou après thrombolyse. Labeyrie *et al.* ont montré que cette réduction du volume était présente chez 50% des patients à hauteur de 11% du volume lésionnel initial (57). Cependant, cette réversibilité n'est pas toujours permanente et peut être suivie d'une atteinte lésionnelle secondaire (58). Cette zone périphérique du corps de l'IC délimitée sur la séquence de diffusion peut donc être sauvée si une recanalisation rapide a lieu et appartient aussi à la zone de pénombre (54). La baisse de l'ADC à son niveau est plus faible qu'au centre de l'IC et serait due à un processus physiopathologique différent (59). Ainsi, la zone de pénombre ne correspond pas exactement au mismatch Diffusion/Perfusion. Pour aller plus loin, le principe même du cœur de l'IC infarci entouré d'une zone de pénombre a même été remis en question avec la présence d'une hétérogénéité de l'ADC dans la zone de pénombre et dans le cœur de l'IC (60), témoignant de la présence de différents patterns temporels de progression de l'infarctus (59). Des anomalies microstructurelles non visibles avec des séquences conventionnelles (FLAIR) ont été mises en évidence, entre 30 et 45 jours après l'IC, dans l'« ancienne » zone de pénombre qui a été reperfusée, témoignant d'une atteinte lésionnelle plus étendue (61). Une définition exacte de la pénombre ischémique n'a pas encore été proposée et reste au cœur des débats car cette zone est la cible des traitements (thrombolyse ou thrombectomie).

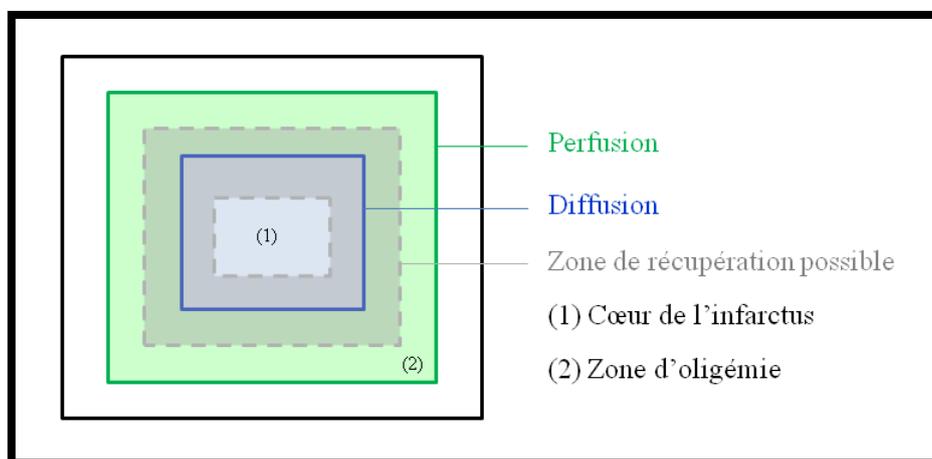


Figure 1 : Proposition de définition de la zone de pénombre ischémique

Ces techniques d'imagerie peuvent donc apporter des informations supplémentaires qui pourraient servir à améliorer les modèles statistiques de prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive.

L'objectif de ce travail de thèse était d'améliorer la prédiction précoce des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive après un infarctus cérébral en utilisant des variables quantitatives d'imagerie appelées aussi biomarqueurs d'imagerie.

Le terme biomarqueur a été introduit en 1999 et est défini par le National Institute of Health comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Il peut être de nature biochimique, génétique, histologique, anatomique, physique, fonctionnel ou métabolique (62).

PARTIE 1 :
Étude « Brain Before Stroke »

Chapitre 1 : Biomarqueurs d'imagerie associés à un mauvais pronostic

1.1.1. Définition des régions

Dans cette étude nous avons défini deux régions anatomiques :

- la région A, qui délimite l'IC déterminé par l'hypersignal franc en diffusion (b1000) au delà de 24h;
- la région B, qui correspond au parenchyme cérébral en dehors de l'IC.

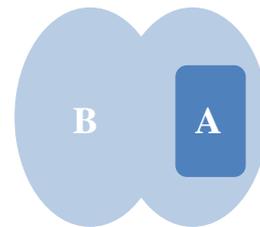


Figure 2 : Un cerveau, deux régions

1.1.2. Biomarqueurs d'imagerie de la région B associés à un mauvais pronostic

1.1.2.1. Les micro-saignements

Les micro-saignements ou *microbleeds* en anglais (CMB) sont définis radiologiquement comme de petites lésions arrondies, homogènes, hypointenses sur les séquences IRM sensibles à la susceptibilité magnétique (séquences T2* écho de gradient et SWI). Leur taille est comprise entre 2 et 10 mm. Ils sont constitués de reliquats de la dégradation des éléments constitutifs du sang (hématies) et sont particulièrement riches en hémosidérine, qui possède des propriétés paramagnétiques. Ils sont dus à des petits saignements ayant lieu au niveau de petites artères fragilisées (63).

Les CMB sont considérés depuis quelques années comme étant des indicateurs des maladies des petits vaisseaux ou *small vessel disease* en anglais (SVD), dont l'incidence augmente avec l'âge. La prévalence des CMB chez les personnes âgées varie selon les études de 4,7 à 35,7% (64). Cette variation peut en partie s'expliquer par la sélection des patients, la séquence IRM choisie et les paramètres appliqués. En effet, la séquence SWI permet de détecter plus de CMB que la séquence T2* écho de gradient (65). Ces CMB sont associés à deux pathologies différentes affectant les petits vaisseaux (SVD) : la microangiopathie hypertensive altérant les artères perforantes qui irriguent la substance blanche profonde et les noyaux profonds, et l'angiopathie amyloïde cérébrale touchant les artérioles et capillaires

irrigant le cortex cérébral et la jonction substance blanche / substance grise. De ce fait, en fonction de la pathologie, les CMB ont une localisation cérébrale différente : les CMB associés à la microangiopathie hypertensive ont une localisation profonde (noyaux gris centraux, thalamus et tronc cérébral) alors que les CMB associés à l'angiopathie amyloïde ont une localisation lobaire cortico-sous-corticale. Néanmoins, ces deux pathologies coexistent fréquemment chez les personnes âgées donc les deux localisations peuvent être retrouvées chez une même personne (64).

La présence de CMB chez les personnes présentant un IC est très étudiée depuis plusieurs années. En effet, comme ils correspondent à de petites hémorragies au niveau de petites artères fragilisées et seraient aussi dus à un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (64), des inquiétudes ont émergé concernant l'utilisation de traitements anti-thrombotiques ou de la thrombolyse qui pourraient, dans un contexte de vaisseaux fragilisés, augmenter l'incidence des hémorragies intracérébrales, qui sont le premier risque de complication de la thrombolyse. Une méta-analyse récente regroupant dix études contenant au total 2 028 patients (66) a montré que les patients victimes d'un IC présentant des CMB avaient un risque plus élevé d'avoir une hémorragie intracérébrale suite à la thrombolyse (8,5% contre 3,9%). Néanmoins, ces études ne contenaient pas d'information sur la comparaison du bénéfice/risque chez les patients présentant des CMB versus les patients sans CMB. De récentes études ont comparé le pronostic fonctionnel moteur à trois mois évalué par le mRS dichotomisé ($mRS \leq 2$ et $mRS > 2$). Tout d'abord, deux d'entre elles (67,68) ont mis en évidence que le nombre de CMB, respectivement ≥ 3 et > 1 , était significativement associé avec un risque de complications hémorragiques. Deux autres, en revanche, ont démontré l'inverse (69,70). Ces quatre études ont montré que le nombre de CMB était associé en analyse univariée avec un mauvais pronostic fonctionnel moteur ($mRS > 2$) mais cette association ne restait significative en analyse multivariée que dans l'étude de Yan *et al.* (67).

A l'heure actuelle, ces résultats ne permettent pas de conclure si la présence et le nombre de CMB ont un impact sur le pronostic fonctionnel moteur. Concernant le pronostic cognitif, Werring DJ *et al.* (71) ont été les premiers à s'intéresser à l'influence des CMB sur les troubles cognitifs chez des patients victimes d'un AVC. Ils ont mis en évidence que la présence de CMB prédisait une atteinte des fonctions exécutives et ce indépendamment des autres pathologies affectant les petites artères (hypersignaux de la SB en particulier). Ces CMB étaient localisés préférentiellement dans le lobe frontal et dans les noyaux gris centraux. Cette localisation est cohérente avec l'implication de réseaux neuronaux fronto-sous-corticaux dans les fonctions exécutives. L'atteinte des fonctions exécutives chez les patients présentant

des CMB a été confirmée dans deux études ultérieures. Les CMB auraient un impact sur les fonctions exécutives à long-terme (5,7 ans) (72). Dans une étude récente, cette même équipe a montré, contrairement à Werring *et al.*, que l'atteinte des fonctions exécutives était plus spécifiquement associée avec la présence de CMB de localisation lobaire (au moins un CMB), indépendamment de l'âge, de l'hypertension et des hypersignaux de la SB (73) et serait liée à la présence d'une angiopathie amyloïde sous-jacente. Selon Gregoire *et al.*, cette différence de localisation serait due à une différence de population étudiée (patients avec des déficits moins sévères et présentant plus de CMB profonds dans l'étude de Werring *et al.*). En revanche, chez les patients légèrement déficitaires ($mRS \leq 3$), la présence de CMB n'aurait aucune influence sur les fonctions cognitives (74).

Enfin, la présence de CMB augmente significativement le risque de récurrence d'un AVC (tout type) et ce d'autant plus que le nombre de CMB est élevé, même chez les patients avec un IC léger ($mRS \leq 3$) (75). Ce risque serait plus élevé chez les patients présentant des CMB lobaires ou mixtes (lobaires et profonds) (76).

En résumé, les CMB, et plus particulièrement les CMB de localisation lobaire, sont associés à une atteinte des fonctions cognitives, et plus spécifiquement des fonctions exécutives, chez les patients victimes d'un IC. A l'heure actuelle, il n'a pas été démontré si les CMB influençaient le pronostic fonctionnel moteur.

1.1.2.2. Les hypersignaux de la substance blanche

Les hypersignaux de la substance blanche ou *white matter hyperintensities* en anglais (WMH) sont visibles en hypodensité en TDM et en hypersignal sur les séquences IRM pondérées en T2 et sur la séquence FLAIR sans hyposignal franc sur les séquences pondérées en T1 (77). La prévalence des hypersignaux augmente avec l'âge et sont présents chez 95% des personnes âgées de plus de 60 ans (77). Ces lésions peuvent être focales, multi-focales jusqu'à être confluentes et donc toucher une grande partie de la SB cérébrale. Ces lésions sont principalement périventriculaires ou localisées dans la SB profonde. Dans les formes sévères, les lésions périventriculaires s'étendent jusqu'à la SB sous-corticale, en épargnant les fibres sous-corticales en U, pour devenir confluentes. Chez un même sujet, le volume des WMH augmente avec le temps, et peut évoluer très vite, en particulier en cas de lésions confluentes. Les lésions focales progressent moins vite et sont considérées comme relativement bénignes (78). L'histopathologie des WMH est très hétérogène : allant de la raréfaction de la myéline à la perte axonale, gliose, élargissement des espaces périvasculaires. Des ischémies (dites

incomplètes, par opposition aux infarctus lacunaires) au niveau des petits vaisseaux fragilisés par la présence d'une pathologie les affectant (SVD) seraient à l'origine de la formation des WMH. L'épaississement des couches cellulaires (arteriolosclérose et hyalinose) induisant une diminution du diamètre des artères perforantes ainsi qu'une mauvaise autorégulation du débit sanguin entraîneraient une hypoperfusion chronique et par la suite une hypoxie puis une ischémie (incomplète) de la SB (77,79,80). L'ischémie induit un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique qui devient perméable aux macromolécules provoquant une activation des astrocytes à l'origine d'une gliose (81).

La sévérité des WMH est un facteur prédictif indépendant du pronostic fonctionnel moteur évalué par le mRS dichotomisé à trois mois chez les patients victimes d'IC (mRS ≤ 2 et mRS > 2 ou mRS ≤ 1 et mRS > 1) (82–85) ou par le Oxford Handicap Score (86). Plus le volume des WMH est important moins les patients récupèrent. Plusieurs hypothèses sont sous-tendues pour expliquer le rôle des WMH sur le rétablissement d'un patient : i) les WMH induiraient une augmentation du volume lésionnel final (85), qui est un facteur prédictif indépendant d'un mauvais pronostic fonctionnel moteur (87); ii) la présence de WMH est le signe d'une hypoperfusion globale (88) qui serait à l'origine d'une réduction de la zone de pénombre (89); iii) ces lésions peuvent endommager les réseaux neuronaux compensatoires induisant une baisse de la réserve cérébrale et de la plasticité cérébrale et une moins bonne récupération (90).

Chez les patients victimes d'un IC la sévérité des WMH, définie par leur volume, est associée avec des troubles cognitifs, et plus particulièrement, des fonctions exécutives (91–93), au même titre que dans la population générale de personnes âgées (94,95). Les WMH périventriculaires endommageraient principalement les longues fibres alors que les WMH sous-corticaux plutôt des fibres plus courtes intra-lobaires. Les fonctions exécutives sont assurées par des réseaux fronto-sous-corticaux et donc la présence de WMH périventriculaires antérieurs principalement endommageraient ces fibres (95). Les réseaux préfrontaux sont les plus endommagés chez les patients atteints d'une pathologie des petits vaisseaux ce qui expliquerait la prédominance des troubles des fonctions exécutives (96). La mémoire et des fonctions plus corticales comme les capacités visuospatiales (hémignégligence) peuvent aussi être touchées (93,97,98). En plus de la distinction WHM périventriculaires et WMH sous-corticaux, une distinction WMH antérieurs / WMH postérieurs pourrait exister avec des atteintes cognitives différentes. Marquine *et al.* ont montré que la progression des WMH antérieurs était significativement corrélée à des atteintes de la vitesse de traitement de

l'information (VTI) alors que la progression des WMH postérieurs était corrélée à une atteinte des capacités visuo-constructives (99).

De plus, chez les patients présentant des WMH, une analyse par tenseur de diffusion montre une atteinte microstructurale de la substance blanche d'apparence normale entourant les lésions. Plus on se rapproche des lésions plus la fraction d'anisotropie (FA) diminue c'est-à-dire, plus la diffusion des molécules d'eau est isotrope, attestant d'une atteinte des fibres de SB (100). L'atteinte de la SB serait séquentielle dans le temps avec au début une atteinte microstructurale détectable par DTI avant de devenir macrostructurale avec la formation des WMH détectables par la séquence FLAIR (100,101). Cette atteinte de la SB d'apparence normale est significativement associée à la présence de troubles cognitifs globaux à long terme (97). Chez des personnes âgées avec WMH, l'atteinte de la SB d'apparence normale prédirait un déclin cognitif global, et plus particulièrement pour les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire (102).

Par ailleurs, les WMH seraient associés avec un plus grand risque de développer des hémorragies intracérébrales (103), en particulier les WMH profonds (104,105) mais leur rôle reste débattu (82) et des études supplémentaires sont nécessaires.

Enfin, la présence de WHM est un facteur prédictif indépendant de la récurrence d'AVC à court terme (dans les trois premiers mois) (106) et à plus long terme (dans les trois années suivant l'IC) (107).

En résumé, les WMH influencent les pronostics fonctionnel moteur et cognitif des patients victimes d'un IC.

1.1.2.3. Les lacunes et infarctus lacunaires silencieux

Les infarctus profonds de petite taille (<20 mm) sont communément appelés infarctus lacunaires ou *lacunar infarct* en anglais (LI). Les LI sont la conséquence de l'épaississement des petites artères. L'occlusion de ces artères dont le diamètre est diminué induit une ischémie (complète) et donc la formation de LI (80). Ils sont principalement localisés dans les noyaux gris centraux, le thalamus, la capsule interne et le pons. Tous les LI n'évoluent pas vers une cavité lacunaire ou lacune (108,109). Les lacunes ont une forme caractéristique en IRM : elles sont rondes remplies de liquide donc en hyposignal en FLAIR et en T1, entourées d'un bord en hypersignal en FLAIR. Les LI représentent 25% des AVC ischémiques (109).

La plupart des LI sont silencieux c'est-à-dire sans symptôme. Les infarctus lacunaires silencieux ou *silent lacunar infarct* en anglais (SLI) sont cinq fois plus fréquents que les LI

symptomatiques (110). Ils sont présents dans 20% de la population normale âgée et chez plus de 50% des personnes victimes d'IC (111). Les caractéristiques permettant de différencier les SLI des LI symptomatiques sont peu connues mis à part le volume et la localisation (110–112).

Bien que considérés silencieux car n'induisant pas de symptôme chez le patient, les SLI provoquent des déficits neurologiques légers qui ne sont donc, par définition, pas constatés par le patient et le médecin (111). En effet, les personnes âgées présentant des infarctus cérébraux silencieux (93% étant lacunaires) ont deux fois plus de risque de développer une démence. Ce risque est trois fois plus élevé chez les personnes âgées de 85 ans et est accompagné d'un taux de mortalité à trois ans plus élevé (113). Les lacunes, en particulier leur nombre et leur localisation, sont associées avec la présence de troubles cognitifs chez les personnes âgées (114). De plus, les personnes développant de nouveaux SLI pendant le suivi subissent un déclin cognitif global plus marqué (115). Les troubles cognitifs présentés par ces patients dépendent de la localisation des SLI; par exemple, Vermeer *et al.* ont montré que la présence d'un SLI dans le thalamus était associée avec un trouble de la mémoire (115). De façon globale, les personnes âgées présentant des SLI ont principalement une atteinte des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information (VTI) (116–118). Ces résultats sont similaires chez les personnes atteintes d'une pathologie des petits vaisseaux puisque l'apparition de nouvelles lacunes contribue significativement à une détérioration des fonctions exécutives et de la VTI, et ce indépendamment du volume des WMH (119).

Chez les patients victimes d'un premier LI, la présence de multiples lacunes silencieuses, était significativement associée à une atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire à court-terme (120).

En résumé, les patients victimes d'un IC présentant des SLI sont susceptibles de présenter une atteinte cognitive préalable à l'IC, principalement des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information. Ces troubles cognitifs présents avant l'IC sont des facteurs prédictifs du développement de nouveaux troubles cognitifs (43,50) et de démence (121,122) après l'IC. Ainsi, les SLI influenceraient le pronostic cognitif après un IC.

1.1.2.4. L'atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale, c'est-à-dire la perte de volume d'une structure, peut être globale ou focale (touchant des lobes spécifiques ou des structures comme l'hippocampe). Elle peut

être symétrique ou asymétrique et ne toucher qu'un tissu, par exemple, la SB. L'atrophie apparaît avec le processus de vieillissement cérébral. L'histopathologie est très hétérogène : amincissement du cortex, perte neuronale, pathologies vasculaires sous-corticales avec raréfaction et rétrécissement de la SB, entre autres (109).

Le rôle d'une atrophie cérébrale préexistante à l'IC (globale ou focale) dans la récupération a été très peu étudié. Lee SH *et al.* ont montré que l'atrophie cérébrale globale, mesurée par la distance entre les noyaux caudés, n'était pas un facteur prédictif d'un pronostic fonctionnel moteur acceptable (mRS ≤ 3). Néanmoins, elle pourrait apporter une chance de survie aux patients ayant un large IC car l'espace intracrânien chez ces patients est plus important ce qui permettrait d'éviter une augmentation de la pression intracrânienne lors de l'IC (123). Cela ne signifie pas pour autant que ces patients auront un bon pronostic fonctionnel moteur par la suite (123). La présence d'une atrophie globale préalable serait un facteur prédictif indépendant de la présence de troubles cognitifs globaux à trois mois après l'IC (22). Une atrophie du lobe temporal médian chez des personnes âgées non démentes victimes d'un IC était significativement associée avec une atteinte de la mémoire, des capacités visuospatiales (124) et des fonctions exécutives (92,93). Néanmoins, l'IRM et l'évaluation clinique ont été effectuées trois ou douze mois après l'IC et une lésion ischémique touchant le lobe temporal médian ou les fibres associées avait pu induire une atrophie secondaire.

Dans des populations générales, la réduction annuelle du volume cérébral s'élève à 0,39% (125) et une atrophie progressive et non-linéaire de l'hippocampe a été montrée avec une perte de volume de 0,38% par an chez les sujets de moins de 50 ans à 1,12% par an chez les sujets de 70 ans et plus (126). Dans une étude récente de Dong *et al.* (94) sur une large population de personnes âgées de plus de 40 ans (n=1 163, âge moyen=70 ans), les personnes qui avaient un élargissement des ventricules avaient des troubles de la mémoire épisodique, de la mémoire sémantique et de la vitesse de traitement de l'information (VTI); celles qui avaient une atrophie du lobe frontal étaient atteintes pour les fonctions exécutives; celles qui avaient une atrophie du lobe temporal étaient atteintes pour la VTI; celles qui avaient une atrophie du lobe temporal et du lobe pariétal avaient une atteinte de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives et celles qui avaient une atrophie de l'hippocampe étaient atteintes pour plusieurs domaines cognitifs (fonctions exécutives, mémoire épisodique, mémoire sémantique et VTI), et plus particulièrement pour la mémoire épisodique.

Concernant les personnes atteintes d'une pathologie des petits vaisseaux définie par la présence de LI et de WMH, la diminution du volume cérébral serait de 0,91% par an (127)

c'est-à-dire plus du double de celle observée chez les personnes âgées saines. La présence d'une atrophie globale était associée avec un déclin cognitif. Ce déclin était expliqué principalement par une atrophie sous-corticale car elle prédisait un déclin de toutes les fonctions évaluées (fonctions exécutives, mémoire et vitesse psychomotrice) alors que l'atrophie corticale prédisait seulement un déclin de la vitesse psychomotrice. La présence d'une atrophie sous-corticale témoigne d'une perte de volume de la SB profonde et des noyaux gris profonds et donc d'une atteinte des réseaux fronto-sous-corticaux. De plus, une atrophie du lobe temporal médian serait un facteur prédictif indépendant d'un déclin cognitif global et plus particulièrement dans les domaines des fonctions exécutives, de la mémoire et de la vitesse psychomotrice (128).

L'atrophie globale ou focale est donc significativement associée avec une atteinte de différents domaines cognitifs en fonction des zones cérébrales touchées et induit un déclin cognitif progressif au cours des années chez les personnes âgées souffrant ou non d'une pathologie des petits vaisseaux (SVD). Ainsi, 24% des personnes victimes d'un IC atteints de SVD présentent des troubles cognitifs (129) et entre 7 et 16% des patients souffrent de démence (vasculaire, dégénérative ou mixte) (121,122) préalables à leur IC. Néanmoins, il est difficile de quantifier ces troubles préexistants puisqu'ils sont évalués a posteriori lors de l'admission pour un IC. Ces troubles cognitifs présents avant l'IC sont des facteurs prédictifs du développement de troubles cognitifs (43,50) et de démence (121,122) après l'IC.

En résumé, même si l'atrophie préalable à l'IC a été peu étudiée en tant que facteur prédictif d'un mauvais pronostic chez les patients victimes d'un IC, elle semble jouer un rôle majeur. Son rôle sera étudié avec l'analyse des données de la cohorte « Brain Before Stroke ».

1.1.2.5. La charge en fer

Le fer est impliqué dans plusieurs processus biologiques cérébraux comme le transport du dioxygène, la synthèse de myéline, la synthèse et le métabolisme de neurotransmetteurs, la respiration cellulaire. Le métabolisme du fer doit être régulé pour permettre un fonctionnement cérébral normal. En effet, quand le fer libre (fer ferreux Fe^{2+}) est présent en excès dans les cellules il devient neurotoxique. Le fer libre est très réactif et interagit avec le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ce qui induit un stress oxydant en produisant des dérivés réactifs de l'oxygène, en particulier des radicaux libres $HO\cdot$, qui endommagent l'ADN (Acide Désoxyribonucléique), l'ADN mitochondrial, les membranes, et les protéines (130,131). Par

ailleurs, le fer influence un dépôt anormal et une agrégation de protéines telles que la β -amyloïde, retrouvée en excès chez les patients souffrant d'Alzheimer (130,132).

Le fer n'est pas présent à la naissance. Il s'accumule au fur et à mesure des années dans certaines structures cérébrales. Sa répartition est très hétérogène. Une grande concentration de fer est retrouvée dans la substance noire et les noyaux gris centraux (pallidum, putamen et noyau caudé) (130,132,133). Chez les personnes âgées, une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la présence d'un état pro-inflammatoire, un changement du métabolisme du fer seraient à l'origine d'une augmentation de la concentration de fer dans le cerveau. Si la quantité de fer est excédante au nombre de protéines de stockage du fer, principalement la ferritine, une plus grande proportion de fer libre se retrouve dans le milieu cellulaire (130).

Cette accumulation de fer peut être mesurée de façon non invasive en IRM, en utilisant des séquences T2* écho de gradient multi-échos ou la séquence SWI. Les dépôts de fer sont visibles en hyposignal sur ces séquences. Les séquences T2* écho de gradient multi-échos peuvent être post-traitées pour obtenir une carte R2* ($1/T2^*$), dont les valeurs sont proportionnelles à la concentration de fer (133,134). La séquence SWI peut être utilisée pour une analyse par Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) qui permet d'estimer la susceptibilité magnétique des tissus et donc de mesurer leur concentration en fer (135).

Des études préliminaires sur des populations de personnes âgées ont mis en évidence que l'accumulation de fer, principalement dans le noyau caudé et le putamen, était significativement associée à des troubles cognitifs globaux (136,137). Dans une étude récente sur une large population (n=336), d'âge moyen à avancé (médiane=67 ans), sans trouble cognitif ni démence, la plus grande concentration de fer se trouvait, par ordre décroissant, dans le pallidum, le putamen et le noyau caudé. Le taux de fer présent dans le pallidum était significativement associé à une atteinte des fonctions exécutives et de la vitesse psychomotrice; le taux de fer dans le putamen était significativement associé à une atteinte de la vitesse psychomotrice. Les réseaux neuronaux fronto-sous-corticaux émergeant du cortex préfrontal passent par le striatum et le pallidum avant de rejoindre le thalamus, ce qui est cohérent avec une atteinte des domaines cognitifs sous leur dépendance. Ces résultats étaient obtenus indépendamment de la présence de WMH et d'une atrophie cérébrale. Ainsi, ils contredisent l'hypothèse proposée par Bartzokis *et al.* selon laquelle la démyélination des fibres de SB liée à l'âge induirait une libération de fer qui s'accumulerait dans les noyaux gris profonds (132). L'impact du taux de fer sur les fonctions cognitives serait direct et non pas arbitré par la présence de WMH et d'une atrophie cérébrale (134).

En résumé, les patients victimes d'un IC présentant un taux de fer élevé au niveau des noyaux gris centraux sont susceptibles de présenter une atteinte cognitive préalable à l'IC. Ces troubles cognitifs présents avant l'IC sont des facteurs prédictifs du développement de troubles cognitifs (43,50) et de démence (121,122) après l'IC.

1.1.2.6. Interactions entre biomarqueurs

Tous ces biomarqueurs interagissent entre eux, même si parmi les biomarqueurs des pathologies des petits vaisseaux (SVD), l'influence des WMH sur les troubles cognitifs serait supérieure (119,138). Une association entre l'atrophie cérébrale globale ou focale (atrophie du corps calleux, des noyaux gris centraux, du mésencéphale, de l'hippocampe et atrophie corticale de régions connectées aux structures sous-corticales) et les biomarqueurs des SVD a été rapportée (109). Il existerait, par exemple, une association de causalité entre le volume des WMH et une atrophie du rostrum et du splenium du corps calleux (CC), c'est-à-dire des parties frontale et postérieure du CC (139). Les interactions synergiques entre l'atrophie et les WHM accéléreraient le déclin cognitif (128). Il existe, de la même façon, différents patterns d'association entre la présence de SLI et une atrophie de régions corticales, sous-corticales et un élargissement des ventricules et un déclin dans de multiples domaines cognitifs (attention, langage, mémoire) (116). Thong *et al.* ont suggéré que la présence de SLI contribuerait à l'étendue de l'atrophie. Par ailleurs, Yamada *et al.* ont montré que la sévérité des WMH périventriculaires et la sévérité des WHM profonds étaient des facteurs de risque plus importants que l'âge pour le développement de CMB. Ils en ont déduit que le vieillissement du cerveau, illustré par les WMH entre autres, avait une association plus forte avec le développement de CMB que l'âge chronologique (140).

1.1.3. Biomarqueurs d'imagerie de la région A associés à un mauvais pronostic

1.1.3.1. Volume de la région A

Le paramètre lésionnel évident est le volume de l'IC. En effet, plus l'IC est volumineux plus il touche des zones cérébrales fonctionnelles dites aussi éloquentes. Le volume est le paramètre d'imagerie le plus étudié.

Concernant le pronostic fonctionnel moteur, son apport dans les modèles de prédiction était débattu dans les années 2000. Certaines études ont montré qu'il était un facteur prédictif

indépendant (141–143) mais d'autres ont démontré l'inverse (144,145). Il a même été proposé par Hand *et al.* (144) que le volume pourrait être un facteur prédictif indépendant pour des populations avec des IC corticaux déficitaires. Pour les IC plus légers cliniquement ou pour les infarctus lacunaires, le NIHSS est un très fort facteur prédictif, le volume n'apportant pas de valeur ajoutée. Une étude récente sur 2 538 patients a démontré que le volume était un facteur prédictif indépendant du pronostic fonctionnel moteur au même titre que la sévérité initiale et l'âge (87). Il ne doit donc plus être ignoré et doit être intégré dans les modèles de prédiction.

Pour le pronostic cognitif, l'apport du volume est toujours débattu. En effet, certains ont montré qu'il était associé avec la présence de troubles cognitifs dans les premiers jours (98) et d'autres non (42,48). Il en est de même pour l'association entre le volume initial et la présence de troubles cognitifs à long terme (trois mois et plus) (146,147).

1.1.3.2. Hétérogénéité de la région A

L'hétérogénéité de la lésion peut être mesurée par différentes variables : l'ADC, la fraction d'anisotropie (FA) calculée à partir du tenseur de diffusion (DTI) et le ratio de transfert de magnétisation (MTR) calculé à partir de la séquence de transfert de magnétisation (MTI). Ces deux séquences, DTI et MTI, étudient les atteintes microstructurelles mais avec deux approches physiques différentes. Le DTI permet de mesurer le degré d'anisotropie des tissus, qui est un reflet de leur organisation microstructurelle (148). La diffusion des molécules d'eau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est isotrope, elles se déplacent donc librement dans toutes les directions de l'espace. En revanche, les fibres de SB sont myélinisées et forment des « câbles » rigides; les molécules d'eau diffusent donc préférentiellement dans la direction des fibres, cette diffusion est dite anisotrope. Le niveau d'anisotropie des tissus est principalement étudié par un paramètre déduit du tenseur de diffusion, la fraction d'anisotropie (FA), dont les valeurs sont comprises entre 0 (diffusion isotrope) et 1 (diffusion anisotrope). Les valeurs de FA des tissus cérébraux sont dans l'ordre croissant : $FA_{LCR} < FA_{SG} < FA_{SB}$. Une atteinte de la SB, allant de la démyélination à la perte axonale, induit une plus grande amplitude de mouvement des molécules qui se traduit par une baisse de la FA. Les atteintes microstructurelles peuvent donc être identifiées à partir des valeurs de FA. Le MTI étudie le transfert de la magnétisation entre les protons de macromolécules immobiles, comme la myéline, et les protons de l'eau, mobiles, après saturation magnétique des premiers. Ce transfert est d'autant plus important, et par conséquent

la perte de signal aussi, que la densité des macromolécules est élevée. Une baisse du MTR traduit une perte de macromolécules, comme celles des membranes par exemple (149).

Alors que les variables de diffusion moyennées sur l'ensemble de la lésion, comme le ratio de d'ADC ($ADC_{\text{lésion}} / ADC_{\text{controlatéral}}$) moyen, ne sont pas prédictives de l'évolution fonctionnelle motrice (145), une analyse de l'hétérogénéité de la lésion pourrait apporter une valeur ajoutée à la prédiction. En effet, une étude expérimentale récente effectuée sur des rats ayant tous un IC dans l'artère cérébrale moyenne de taille identique et de durée égale, a montré que les rats dont l'ADC présentait des patterns hétérogènes avaient un meilleur pronostic fonctionnel moteur à 24 heures après l'IC que ceux dont les valeurs d'ADC étaient homogènes et basses. De plus, la mort cellulaire et les dérivés réactifs de l'oxygène étaient moins prononcés chez les rats ayant des valeurs d'ADC hétérogènes, traduisant la présence de cellules viables dans le cœur de l'infarctus. Enfin, ces rats possédaient une zone de pénombre plus large indiquant un plus grand potentiel de réversibilité (150). Dans une étude clinique récente, Sibon *et al.* (151) ont montré qu'il existait une relation entre les paramètres de l'histogramme du MTR, témoignant de l'hétérogénéité microstructurale de l'IC, et le pronostic fonctionnel moteur évalué par le mRS, tous deux obtenus entre 30 et 45 jours après l'IC. La position du pic de MTR et le NIHSS étaient significativement associés au mRS en analyse multivariée. Ainsi, un décalage du pic vers les valeurs faibles de MTR, qui reflètent la présence de changements microstructuraux, dénote une atteinte sévère du parenchyme cérébral à l'origine d'un mauvais pronostic fonctionnel moteur.

1.1.3.3. Remaniements hémorragiques

Un remaniement hémorragique peut se définir comme une zone de saignement à l'intérieur de la lésion ischémique qui est constituée de l'accumulation d'hématies, de leucocytes et macrophages. Les remaniements hémorragiques peuvent avoir des tailles différentes allant des pétéchies jusqu'aux larges hématomes provoquant des effets de masse sur les tissus environnants (152). L'ischémie fragilise la barrière hémato-encéphalique et la rend perméable : elle laisse donc passer du sang. Cela se produirait principalement au moment de la reperfusion : quand le thrombus est dissous spontanément ou après traitement, la barrière hémato-encéphalique lésée est à nouveau exposée à l'afflux de sang et sa perméabilité provoque le passage de celui-ci dans le milieu extra-cellulaire (152,153).

Les remaniements hémorragiques sont une évolution naturelle des IC et ne sont pas toujours symptomatiques. Ils sont symptomatiques quand ils provoquent une aggravation du

déficit neurologique (augmentation d'au moins quatre points du NIHSS (5)). Ils sont particulièrement fréquents chez les IC d'origine cardioembolique. Un intérêt particulier est apporté à ces remaniements en cas d'administration de thrombolyse intraveineuse, puisque les hémorragies représentent le premier risque de complications de ce traitement. Ces remaniements sont attribués à la thrombolyse s'ils apparaissent dans les 24 à 36 heures après le traitement (152).

Des remaniements hémorragiques peuvent cependant survenir sans recanalisation de l'artère et seraient dus à une reperfusion avec forte pression par le développement d'anastomoses avec les collatérales leptoméningées (152,154).

Les différents types de remaniements hémorragiques peuvent être classifiés radiologiquement en hémorragies pétéchiales (HI pour *Hemorrhagic Infarction* en anglais) et les remaniements à type d'hématome intra-parenchymateux (PH pour *Parenchymal Haemorrhage* en anglais). HI est divisé en HI1, pétéchies au bord de l'IC, et HI2, pétéchies confluentes. Les HI ne provoquent pas d'effet de masse sur les tissus environnants. PH est divisé en PH1, zone de saignement occupant jusqu'à 30% de l'IC, et PH2, zone de saignement occupant plus de 30% de l'IC. Les PH provoquent un effet de masse sur les tissus environnants (152,155).

Les remaniements hémorragiques de type PH2 et PH1 augmenteraient significativement les risques d'une dégradation clinique dans les 24 heures, de handicap et de décès dans les trois mois suivants l'IC (156–161). Bien qu'initialement considérés « silencieux » ou associés à une réduction du volume de l'IC et à un bon pronostic témoignant de la réussite de la recanalisation précoce (156,157,162), les remaniements hémorragiques dits asymptomatiques (HI1 et HI2) auraient une influence négative non négligeable sur le pronostic et le rétablissement du patient à court et long terme, en particulier pour les remaniements hémorragiques HI2 (158). En effet, les patients présentant des remaniements asymptomatiques ont une probabilité de 1,5 à 2 fois plus élevée d'avoir un mauvais pronostic fonctionnel moteur à trois mois (163,164) et une probabilité de 1,4 à un an (164). Une étude récente a montré que les remaniements HI étaient un facteur prédictif indépendant d'un mauvais pronostic fonctionnel moteur (mRS >2) à trois mois comme les remaniements PH (161). Ces études contredisent donc celles qui postulaient que les remaniements HI seraient associés avec un bon pronostic dû à une recanalisation précoce réussie. Néanmoins, ces études n'ont pas analysé séparément les remaniements HI1 et HI2 ce qui ne permet pas de conclure, si les remaniements HI1, en particulier, sont des facteurs prédictifs d'un bon ou mauvais pronostic.

La toxicité des constituants du sang pourrait être à l'origine de la dégradation précoce du patient car elle amplifierait des processus physiopathologiques tels que le stress oxydant ou la réponse inflammatoire (164).

1.1.3.4. Localisation de la région A

La localisation de l'IC est de premier intérêt car certaines zones du cerveau sont plus ou moins éloquentes pour certaines fonctions. En effet, les aires motrices primaires et le faisceau cortico-spinal ont un rôle primordial dans la motricité, les aires de Broca et de Wernicke dans la parole et la compréhension du langage respectivement, le lobe temporal médian dans la mémoire, et ainsi de suite. Même une petite lésion dans une de ces zones ou touchant les faisceaux reliant deux zones participant à cette fonction peut conduire à des troubles spécifiques importants. En effet, un IC de seulement quelques cm³ dans le bras postérieur de la capsule interne entraîne un déficit moteur majeur qui se traduit généralement par un score de mRS ≥ 3 à trois mois, donc un patient fonctionnellement dépendant.

Le rôle de la localisation de l'IC en IRM dans la prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive est de plus en plus étudié. En effet, la localisation en zone éloquente est associée à un mauvais pronostic fonctionnel moteur (165–167) et/ou à un mauvais pronostic cognitif (146,166,168). Néanmoins, elle a été peu étudiée comme variable prédictive indépendante associée aux variables cliniques telles que le NIHSS et l'âge ou encore le volume dans des modèles statistiques multivariés. Quand cela a été fait, l'information de localisation contenue dans les modèles étaient assez restreinte décrite en territoires artériels (48) ou en régions cérébrales (169).

1.1.4. Hypothèse principale de l'étude « Brain Before Stroke »

Nous avons formulé l'hypothèse que la combinaison de biomarqueurs d'imagerie provenant à la fois de la lésion (région A) et du parenchyme cérébral non ischémié (région B) permettraient d'améliorer la prédiction précoce de l'évolution clinique d'un patient après un infarctus cérébral.

En effet, les biomarqueurs de la région B qui témoignent de l'état du cerveau avant un IC doivent être pris en compte. Leur influence sur le pronostic après un IC laisse penser que l'âge physiologique du patient aurait une plus grande influence sur la récupération que l'âge chronologique.

Pour valider cette hypothèse, les services de neuroradiologie et de neurovasculaire de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux) ont mis en place en 2012 une étude prospective monocentrique pronostique avec inclusion consécutive appelée BBS pour « Brain Before Stroke », financée par un PHRC inter-régional et approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) local.

Chapitre 2 : Cohorte « Brain Before Stroke »

1.2.1. Objectifs primaire et secondaires

L'objectif primaire de cette étude est de quantifier l'impact des biomarqueurs d'imagerie issus de la région B dans la prédiction du handicap physique à trois mois évalué par le score de Rankin modifié.

L'influence respective de la région A et de la région B sur le pronostic fonctionnel moteur à trois mois et à un an, sur le pronostic cognitif à trois mois et un an, ainsi que sur la mortalité dans la première année sont aussi étudiés comme objectifs secondaires.

1.2.2. Protocole

1.2.2.1. Population

Pour répondre aux objectifs définis préalablement, une cohorte de 428 patients consécutifs victimes d'un infarctus cérébral sus-tentorial datant de 24 à 72 heures a été recrutée entre juin 2012 et février 2015. Cette fourchette d'horaires a été choisie car le volume de l'infarctus est considéré comme établi à partir de 24 heures.

Les critères d'inclusion sont les suivants : hommes et femmes âgés de 18 ans et plus, avec un diagnostic d'IC sus-tentorial léger à sévère (NIHSS compris entre 1 et 25) datant de 24 à 72 heures, consentement libre, éclairé et écrit du patient ou de sa famille.

Les critères d'exclusion sont : antécédent d'IC avec déficit fonctionnel ($mRS \geq 1$), IC sous-tentorial, présence de troubles cognitifs sévères (démence) ou de troubles psychiatriques de l'axe I (schizophrénie, suicide, trouble panique ou autre pathologie liée à la consommation excessive de drogue ou d'alcool) en dehors de l'état dépressif majeur des critères DSM IV, coma, femmes enceintes ou allaitant et contre-indications à l'IRM.

1.2.2.2. Évaluation clinique

L'évaluation clinique comportant la même batterie de tests a lieu initialement entre 24 et 72 heures, à trois mois et un an. Une évaluation clinique plus courte a lieu par téléphone à six mois.

L'examen clinique se compose d'évaluations :

- fonctionnelle motrice avec le mRS, le NIHSS, l'échelle de Fugl-Meyer, l'évaluation « Sit to walk » et l'évaluation « Box and block »;
- cognitive avec la MoCA, le set test d'Isaac, le test des barrages de Zazoo, l'IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living);
- thymique avec l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression), l'inventaire d'apathie et l'échelle SF-36.

L'examen clinique dure environ une à deux heures en fonction de l'atteinte du patient. Il n'existe pas de réel temps moyen car la durée d'un test dépend vraiment de l'état du patient. Néanmoins, certaines tâches doivent être réalisées dans un temps limité. En effet, par exemple, la MoCA contient une tâche d'apprentissage et une tâche de rappel. Le temps entre ces deux tâches doit être homogène entre les patients pour ne pas ajouter un biais au résultat. Les scores mRS et NIHSS sont évalués par le neurologue tandis que les autres tests, sauf le Fugl-Meyer, sont effectués par les attachés de recherche clinique (ARC). Le Fugl-Meyer est évalué par un kinésithérapeute ou un ergothérapeute.

L'entretien téléphonique à six mois comporte une évaluation fonctionnelle motrice avec le mRS, une évaluation cognitive avec le TICS (Telephone Interview for Cognitive Status), qui est semblable à la MoCA mais plus adapté à une évaluation téléphonique, et une évaluation thymique avec l'échelle HAD et l'inventaire d'apathie. Il est réalisé par un ARC. Le mRS téléphonique est très structuré et peut donc être effectué par une personne autre qu'un neurologue (ARC ou personnel infirmier).

1.2.2.3. Protocole IRM

Un examen IRM a lieu initialement entre 24 et 72 heures ainsi qu'à un an après l'IC. Il se déroule sur un équipement IRM 3 Teslas General Electric Healthcare (Discovery MR 750w). Une antenne tête composée de 32 canaux est utilisée pour l'émission et la réception des ondes de radiofréquence. L'examen dure environ 45 minutes et se compose de 8 séquences.

La première séquence acquise est la séquence de diffusion qui mesure le mouvement brownien des molécules d'eau et permet de mettre en évidence le cœur de l'IC. Dans notre étude, elle est utilisée pour visualiser la localisation de l'IC, délimiter l'IC et mesurer son volume.

Une séquence CUBE FLAIR, qui a une pondération T2 et pour laquelle le signal de l'eau est annulé, est acquise pour visualiser les anomalies micro-vasculaires ischémiques et vasculo-dégénératives de la substance blanche (SB), comme la leukoaraiose, qui se caractérisent par un hypersignal. Notre intérêt premier est de calculer le volume des hypersignaux de la SB.

Une séquence de susceptibilité magnétique (SWAN), fortement pondérée en T2*, est acquise pour visualiser et compter les micro-saignements, anomalies micro-vasculaires hémorragiques, ainsi que relever leur localisation (lobaire ou profonde).

Une autre séquence pondérée en T2* composée de plusieurs échos permet de mettre en évidence et de quantifier la charge en fer des noyaux gris centraux.

Une séquence 3D IR-FSPGR (Inversion Recovery prepared Fast Spoiled Grass), nommée BRAVO, pondérée en T1 est la séquence anatomique qui permet de mesurer l'épaisseur corticale ainsi que les volumes de différentes structures pour mettre en évidence une atrophie corticale et/ou profonde. Elle sert aussi de référentiel pour normaliser d'autres séquences dans le référentiel standard MNI152.

Une séquence d'angiographie en temps de vol est acquise pour visualiser si le flux sanguin est rétabli partiellement ou complètement, spontanément ou après thrombolyse intraveineuse et dans certains cas après thrombectomie.

Une séquence en tenseur de diffusion (DTI) est acquise pour mesurer la diffusion des molécules d'eau dans plusieurs directions (16 ici) et quantifier les anomalies de la SB non visibles sur les séquences conventionnelles. Dans le cadre de cette étude, elle permet de mettre en évidence l'atteinte microstructurelle du parenchyme non ischémié. Les atteintes microstructurelles peuvent être identifiées en s'intéressant aux paramètres obtenus à partir du tenseur de diffusion comme la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité axiale (*Axial Diffusivity* en anglais, AD) qui est l'axe principal de diffusion et est donc parallèle aux fibres de SB, la diffusivité radiale (*Radial Diffusivity* en anglais, RD) qui est perpendiculaire aux fibres et la diffusivité moyenne (*Mean Diffusivity* en anglais, MD). Une autre exploitation du DTI est la tractographie qui permet de tracer les faisceaux de SB, comme le faisceau cortico-spinal. Cette technique utilise les valeurs de l'AD, c'est-à-dire la direction préférentielle, pour reconstituer de proche en proche le faisceau de fibres. Deux paramètres importants doivent être fixés : une valeur seuil de FA (généralement 0,2) pour ne prendre en compte que la SB et une valeur d'angle (inférieure à 45°), pour éviter d'inclure les fibres d'un autre réseau. Généralement, pour reconstruire le faisceau qui nous intéresse, nous plaçons une région d'intérêt (ROI) au départ et une ROI à l'arrivée et nous traçons le faisceau entre ces deux ROI.

Lors d'un IC touchant le faisceau cortico-spinal, par exemple, une baisse de FA a lieu à l'intérieur de la lésion, témoignant de l'atteinte des fibres, ce qui induit une interruption de la reconstruction du faisceau à son niveau.

La dernière séquence du protocole est la séquence ASL (Arterial Spin Labeling) qui permet de mesurer quantitativement le débit sanguin cérébral (en mL/min/100g de tissu) de manière non invasive, contrairement à la perfusion par suivi de bolus d'agent de contraste, appelée aussi méthode de premier passage. Comme dans notre étude les patients sont imagés après 24 heures et qu'ils ont déjà reçu un traitement, cette séquence n'est pas utilisée pour mesurer la pénombre ischémique mais pour mettre en évidence d'éventuelles modifications globales ou localisées de la perfusion cérébrale.

	Axial DWI b1000	Sagittal CUBE FLAIR	3D SWAN	3D TOF	Axial T2* Multi-échos	3DT1 BRAVO	Axial DTI b1000	3D ASL
Séquence d'impulsions	Spin Echo	Cube T2 FLAIR	SWAN	TOF SPGR	Multi-Echo FGRE	BRAVO	Spin Echo	3D ASL
Plan	Oblique	Oblique	Oblique	Oblique	Oblique	Oblique	Oblique	Oblique
Temps d'écho (ms)	Minimum ~ 82-83	~ 142-143	24.3	2	Min full ~ 4.3	~ 3.3	Minimum ~ 105	10.7
Temps de répétition (ms)	9000	9000	Minimum ~ 56	Minimum 20	775	~ 8.5 - 8.6	15 000	5378
Temps d'inversion (ms)	X	~ 2359	X	X	X	450	X	2525
Angle de bascule	X	X	15°	22°	20°	12°	X	111°
FOV (cm ²)	24 x 24	24 x 24	22 x 22	20 x 18.8	24 x 24	24 x 24	24 x 21.6	24 x 24
Matrice (mm ²)	128 x 128	288 x 224	320 x 224	224 x 224	320 x 320	256 x 256	160 x 160	128 x 128
Nombre d'échos	X	X	X	X	8	X	X	X
Nombre de directions	X	X	X	X	X	X	16	X
Nombre de coupes	76	224	108	100 - 104	224 (28 par écho)	196	680 (40 par direction)	80 (40 pour ASL, 40 pour PD)
Épaisseur de coupes (mm)	4	1.8	3.2	1.6	4	1	3.5	4
Distance inter-coupes (mm)	0.5	X	X	X	0.5	X	X	X
Temps	01:12	05:28	~ 04:06	02:31	03:34	~ 05:08	04:30	05:12

Table 1 : Paramètres des séquences du protocole IRM de BBS

1.2.2.4. Récapitulatif de la chronologie de l'étude

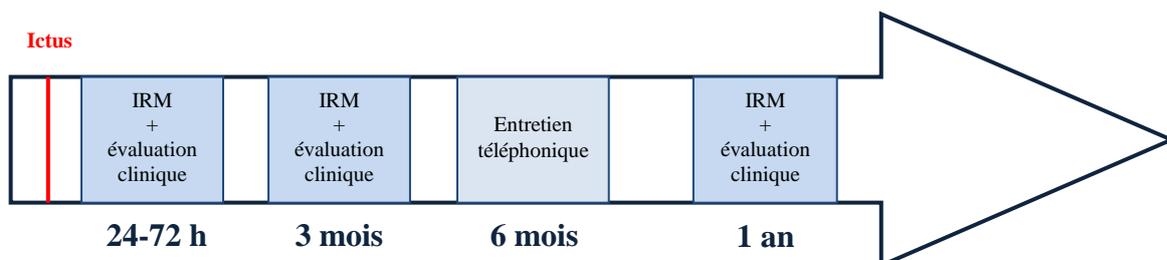


Figure 3 : Chronologie de l'étude BBS

Nos premières analyses développées dans la partie suivante, se sont concentrées exclusivement sur l'étude de l'IC (région A) car tous les patients de la cohorte BBS n'avaient pas encore été inclus au moment des premières analyses. Or, les statisticiens ont calculé que pour obtenir des résultats significatifs répondant à l'objectif principal de l'étude il était nécessaire d'avoir inclus 350 patients.

PARTIE 2 : Travail de thèse

-

Région A et pronostic

L'hypothèse principale de ce travail était que la localisation de l'IC associée aux facteurs prédictifs cliniques (âge et sévérité initiale) et au volume de l'IC pourrait améliorer les pronostics fonctionnel moteur et cognitif à trois mois.

En effet, nous avons mentionné préalablement que la localisation de l'IC pourrait être associée aux différents pronostics lorsque l'IC touchait des zones éloquentes (146,165–168). Néanmoins, peu d'études se sont intéressées à l'apport de celle-ci en tant que variable indépendante dans des modèles statistiques multivariés. Quand cela a été fait, l'information contenue dans la variable de localisation était assez restreinte décrite en territoires artériels (48) ou en régions cérébrales (169). Dans cette définition de la localisation, l'information de volume était souvent sous-jacente. Tay *et al.* (170) ont montré que présenter un infarctus antérieur partiel ou total était significativement associé à une atteinte cognitive initiale plus sévère que présenter un infarctus lacunaire. Ces IC étaient beaucoup plus volumineux et la probabilité qu'ils touchent des zones impliquées dans un domaine cognitif était plus élevée. Une étude de la localisation à une échelle plus fine, comme le voxel par exemple, permettrait de s'affranchir du volume.

De plus, deux patients avec une sévérité initiale similaire peuvent avoir deux pronostics à trois mois très différents en fonction de la localisation de l'IC et ce indépendamment du volume.

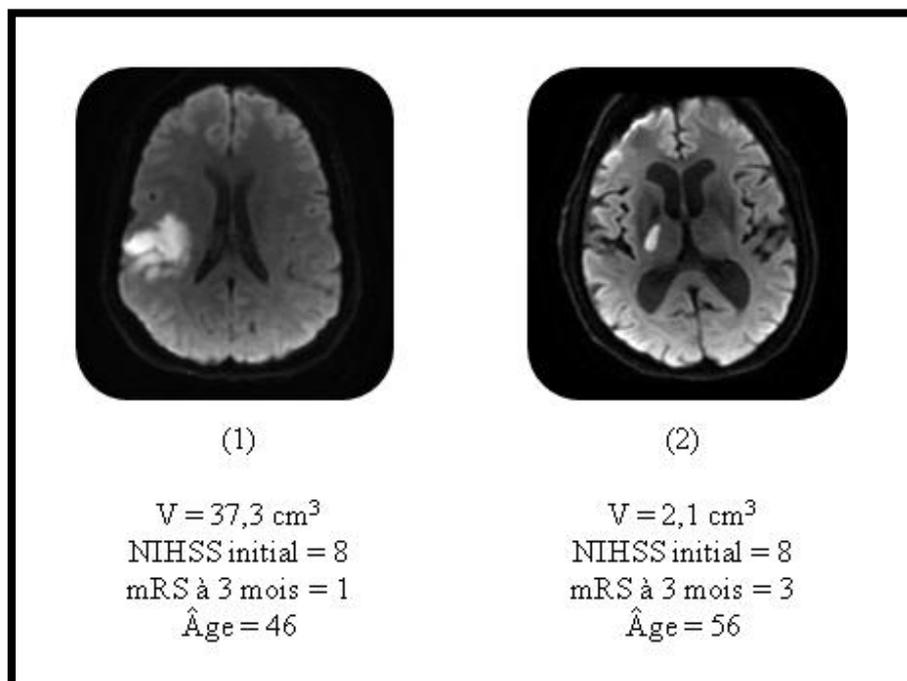


Figure 4 : Éloquence des zones - Étude BBS

En effet, dans les cas présentés ci-dessus, extraits de l'étude BBS, le patient 1 avait un volume plus élevé que celui du patient 2 et néanmoins était fonctionnellement indépendant à trois mois contrairement au patient 2. L'IC du patient 2 était situé au niveau du bras postérieur de la capsule interne, qui fait partie du faisceau cortico-spinal, et entraîne donc une atteinte motrice qui handicape sévèrement le patient dans sa vie quotidienne ce qui se traduit par un mRS=3 à trois mois. Ainsi, à sévérité initiale égale, la présence d'une petite lésion dans la capsule interne induit un pronostic fonctionnel moteur plus défavorable qu'une lésion plus volumineuse cortico-sous-corticale. Les voxels composant l'IC du patient 2 seraient donc plus éloquents pour le pronostic fonctionnel moteur que ceux contenus dans l'IC du patient 1. En effet, si nous choisissons de diviser le NIHSS par le volume, nous obtenons une valeur pondérée de 0,2 pour les voxels de l'IC du patient 1 et de 3,8 pour ceux du patient 2.

Pour résoudre une partie de l'hypothèse principale, cette observation, quoique volontairement simplifiée dans cet exposé, nous a amenés à formuler un premier axe de travail pour améliorer le pronostic fonctionnel moteur : la création d'un atlas de localisation dont les voxels étaient pondérés par leur éloquence fonctionnelle à trois mois.

L'ajout dans un modèle multivarié incluant les variables cliniques consensuelles de l'information de localisation très précise (puisque à l'échelle du voxel) fournie par cet atlas, associée au volume pour former une nouvelle variable, le volume pondéré, permettrait d'améliorer la précision de la prédiction par rapport au volume seul. Le volume pondéré était calculé en multipliant le volume de l'IC du patient par l'éloquence moyenne de tous les voxels compris dans l'IC.

Chapitre 1 : Axe de travail 1 - Création d'un atlas de localisation

2.1.1. Matériels et méthodes

2.1.1.1. Population

L'atlas de localisation a été réalisé sur une sous-population de la cohorte BBS incluant les 208 premiers patients consécutifs ayant un examen IRM complet.

Parmi les 208 patients, 186 ont eu leur évaluation clinique à trois mois incluant le mRS. Les patients décédés pour cause neurologique ont été inclus dans l'analyse avec un mRS=6. Les analyses statistiques ont été réalisées sur un échantillon considéré comme suffisamment conséquent pour obtenir des résultats significatifs.

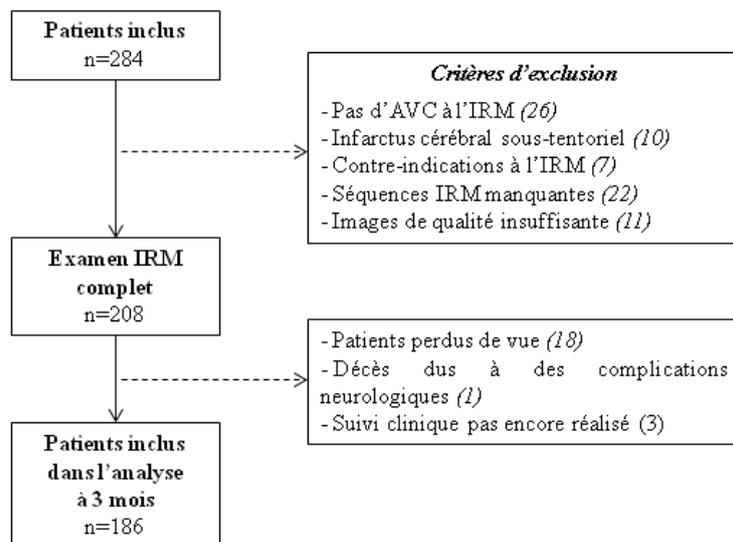


Figure 5 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 1

2.1.1.2. Évaluation clinique

Dans cette sous-étude, les données cliniques collectées étaient le NIHSS évalué initialement entre 24 et 72 heures après l'IC, ainsi que le mRS obtenu à trois mois.

2.1.1.3. Création de l'atlas

La méthode employée pour la création de l'atlas était inspirée de l'article publié par Menezes *et al.* dans *Stroke* en 2007 (165). Elle nécessitait l'utilisation des séquences de diffusion et 3D IR-FSPGR et de disposer du NIHSS et du volume de l'IC pour chaque patient.

2.1.1.3.1. Protocole IRM

Les paramètres de la séquence de diffusion étaient les suivants : 38 coupes; temps de répétition, 9000 ms; temps d'écho fixé au minimum; épaisseur de coupe, 4 mm; distance inter-coupes, 0,5 mm; matrice, 128x128; et champ de vue, 24 cm x 24 cm; valeurs de b, 0 et 1000 s/mm².

Les paramètres de la séquence 3D IR-SPGR étaient les suivants : 196 coupes acquises en sagittal; temps de répétition, 8,60 ms; temps d'écho, 3,27 ms; temps d'inversion, 450 ms; angle de bascule, 12°; épaisseur de coupe 1 mm; matrice, 256x256; et champ de vue, 24 cm x 24 cm.

2.1.1.3.2. Segmentation et normalisation des IC

La segmentation des IC a été effectuée sur l'image b1000 de la séquence de diffusion en utilisant un outil semi-automatique disponible dans le logiciel 3D Slicer (<http://www.slicer.org>), en aveugle des scores cliniques. Nous avons obtenu un masque binaire, dit masque lésionnel, pour lequel les voxels inclus dans la lésion ischémique avaient une valeur de 1 et ceux en dehors de la lésion avaient une valeur de 0.

Les images de diffusion et les masques lésionnels ont été, par la suite, recalés linéairement sur les images 3DT1 natives, avant d'être normalisés (recalage non-linéaire) dans l'espace standard MNI152 (cerveau « moyen » utilisé comme référentiel spatial) en appliquant le champ des déformations calculé lors de la normalisation préalable des images 3DT1. Ces étapes ont été réalisées avec SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK).

Les masques lésionnels de tous les patients étaient ainsi superposables et des analyses voxel à voxel ont pu être effectuées.

2.1.1.3.3. Programme informatique

Pour chaque patient, nous avons pondéré tous les voxels de son masque lésionnel, image binaire obtenue après segmentation de l'IC, par : valeur pondérée = $\frac{NIHSS}{Volume\ de\ l'IC\ (cm^3)}$. Puis, nous avons superposé les masques lésionnels pondérés pour tous les patients. Nous avons calculé, pour chaque voxel la moyenne des pondérations. Cette moyenne était obtenue en sommant les différentes valeurs pondérées de ce voxel et en divisant par le nombre de fois que ce voxel était infarci. Le voxel devait être infarci au moins chez deux patients pour que le calcul de sa pondération moyenne soit réalisé. Si cela n'était pas le cas, une pondération moyenne de 0 lui était attribuée.

Ce programme informatique a été codé sous Matlab (Mathworks Natick, Massachusetts). Pour construire l'atlas, le programme demandait à l'utilisateur le nombre de patients nécessaires à cette construction. En entrée, nous avons fourni un tableur Excel contenant, pour chaque patient (sur chaque ligne), le numéro d'anonymisation du patient, son NIHSS initial et le volume de l'IC. Nous avons aussi fourni le chemin d'accès au dossier contenant tous les masques lésionnels. Le programme parcourait chaque ligne du tableur et donc analysait tous les patients l'un après l'autre. Il allait chercher le masque lésionnel du patient i , calculait la valeur pondérée des voxels de ce patient. Il faisait de même pour le patient $i+1$ et ainsi de suite. Puis, il a créé l'atlas en moyennant les valeurs pondérées pour chaque voxel. En sortie, nous avons obtenu l'atlas de localisation au format Nifti, qui pouvait être visualisé par tout logiciel de post-traitement. Nous avons aussi exporté une carte représentant la couverture cérébrale obtenue après superposition de tous les masques lésionnels, qui nous permettait de visualiser le nombre de fois qu'un voxel était infarci. Le temps de calcul était d'environ 1 min. La construction de l'atlas était donc presque immédiate.

Le code détaillé du programme informatique, que j'ai mis au point spécifiquement pour ce premier axe de travail, permettant la construction de l'atlas de localisation est donné ci-dessous.

```

BuildAtlasOptimise.m x
function MatAtlas = BuildAtlasOptimise(NbrPat)
% Charger le fichier contenant le numéros BBS, le NIHSS initial et le volume de l'infarctus cérébral pour chaque patient.
addpath('/media/fanny/OS/Documents and Settings/Fanny/Documents/BBS/Redaction BBS/DataAtlas/');
[Num,Txt]=xlsread('Donnees_NIHSS_Atlas.xls');

% Charger une image moyenne lissée de diffusion qui sert d'image initiale pour l'atlas avant l'implémentation du programme.
addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/NIFTI/DWI/');
Intermediate=load_nii('smeanDWI_brain.nii');

% Initialiser les variables à 0.
Sum=zeros(size(Intermediate.img));
Infarct=zeros(size(Intermediate.img));

MatAtlas=Intermediate;
ImInfarct=Intermediate;

% Pour chaque patient,
for p=1:NbrPat

% Charger le masque lésionnel et récupérer le NIHSS initial et le volume de l'infarctus cérébral.
addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/NIFTI/DWI/M00');
DWI=load_nii(['wrt',char(Txt(p,:)),'_DWI_mask.nii']);

NIHSS=Num(p,1);
VolumeCC=Num(p,2);
disp(char(Txt(p,:)));
disp(NIHSS);
disp(VolumeCC);

% Calculer la valeur pondérée de chaque voxel infarcti.
VoxVal=NIHSS/VolumeCC;
disp(VoxVal);

% Puis, pour chaque voxel infarcti chez ce patient, ajouter la valeur pondérée à la somme des valeurs prises par ce voxel chez
tous les patients précédents, et ajouter 1 à la matrice Infarct qui calcule le nombre de fois que ce voxel est infarcti.
for i=1:size(DWI.img,1)
for j=1:size(DWI.img,2)
for k=1:size(DWI.img,3)
if DWI.img(i,j,k)>=1
Sum(i,j,k)=Sum(i,j,k)+VoxVal;
Infarct(i,j,k)=Infarct(i,j,k)+1;
end
end
end
end

end

% Ensuite, construire une carte représentant le nombre de fois que chaque voxel est infarcti.
ImInfarct.img((1:size(Intermediate.img,1)),(1:size(Intermediate.img,2)),(1:size(Intermediate.img,3)))=Infarct((1:size(Intermediate.img,1)),
(1:size(Intermediate.img,2)),(1:size(Intermediate.img,3)));

% Exporter cette carte au format Nifti.
save_nii(ImInfarct, 'ImInfarct.nii');

% Construire l'atlas en divisant, pour chaque voxel infarcti au moins chez deux patients, la somme des valeurs du voxel par le nombre de fois
qu'il est infarcti.
for l=1:size(Intermediate.img,1)
for m=1:size(Intermediate.img,2)
for n=1:size(Intermediate.img,3)
if Infarct(l,m,n)>=2
MatAtlas.img(l,m,n)=Sum(l,m,n)/Infarct(l,m,n);
else MatAtlas.img(l,m,n)=0;
end
end
end
end

% Exporter l'atlas au format Nifti.
save_nii(MatAtlas, 'Atlas208pat-NIHSSM00.nii');

end

```

Les régions éloquentes, visualisées sur l'atlas, ont été identifiées grâce à des atlas tels que l'atlas Automated Anatomical Labeling (171), l'atlas de Brodmann et l'atlas JHU-WhiteMatter-labels-1mm disponibles dans le logiciel MRICron (MRICron, Version 6.6.2013).

2.1.1.3.4. Calcul de volumes pondérés pour un nouveau patient

L'objectif final de l'atlas était de pouvoir obtenir l'information de localisation, définie comme la pondération moyenne des voxels inclus dans l'IC, pour un nouveau patient (médecine personnalisée) en superposant son masque lésionnel sur l'atlas obtenu à partir de 207 patients. Pour cela, nous avons utilisé une méthode de validation croisée avec une stratégie « leave-one-out ». Nous avons créé l'atlas pour 207 patients et nous avons calculé le volume pondéré pour le 208^{ème}. Nous avons répété cela pour tous les patients. Cette méthode de validation interne permet d'utiliser le même échantillon pour la création de l'atlas et pour le calcul du volume pondéré sans que le patient analysé ne participe à la création de l'atlas. Cela évite d'intégrer un biais de calcul quand on ne dispose pas de population de validation indépendante.

Pour chaque patient, nous avons superposé son masque lésionnel sur l'atlas et nous avons calculé sa pondération moyenne : nous avons sommé les pondérations de tous les voxels inclus dans la lésion et nous avons divisé par le nombre de voxels inclus dans l'IC (en omettant les voxels d'intensité nulle). Enfin, nous avons calculé un volume pondéré pour chaque patient en multipliant le volume de l'IC par la pondération moyenne.

Ce second programme informatique a aussi été codé sous Matlab. Il se décomposait en trois scripts. Le script principal nommé ScriptAtlas.m appelait les deux autres scripts, BuildAtlasOptimiseLeaveOneOut.m et WeightedVolumeAuto.m. Le premier de ces deux scripts était très similaire à celui utilisé pour la construction l'atlas de 208 patients. En effet, il permettait de créer un atlas de 207 patients en omettant le patient pour lequel nous souhaitions calculer le volume pondéré. Le deuxième permettait de calculer la pondération moyenne et le volume pondéré de ce patient. En entrée, le script principal demandait à l'utilisateur le nombre de patients nécessaires à la construction de l'atlas et ensuite le nombre de patients pour lesquels nous souhaitions calculer le volume pondéré de l'IC. Ensuite, pour chacun de ces patients, le script principal appelait la fonction qui construisait l'atlas des 207 patients puis appelait la fonction qui calculait le volume pondéré. En sortie, le programme exportait la pondération moyenne calculée à partir de tous les voxels inclus dans la lésion dans un tableur et le volume pondéré dans un autre tableur, et ce pour tous les patients. Au total, le temps de calcul nécessaire à l'obtention des volumes pondérés pour les 208 patients était de 2h10min.

Les trois scripts que j'ai établis sont détaillés ci-dessous.

```

BuildAtlasOptimiseLeaveOneOut.m x
function MatAtlas = BuildAtlasOptimiseLeaveOneOut(NbrPatAtlas,q)
% Charger le fichier contenant le numéros BBS, le NIHSS initial et le volume de l'infarctus cérébral pour chaque patient.
addpath('/media/fanny/OS/Documents and Settings/Fanny/Documents/BBS/Redaction BBS/DataAtlas/');
[Num,Txt]=xlsread('Donnees_NIHSS_Atlas.xls');

% Charger une image moyenne lissée de diffusion qui sert d'image initiale pour l'atlas avant l'implémentation du programme.
addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/NIFTI/DWI/');
Intermediate=load_nii('smeanDWI_brain.nii');

Sum=zeros(size(Intermediate.ing));
Infarct=zeros(size(Intermediate.ing));

MatAtlas=Intermediate;
InInfarct=Intermediate;

% Pour chaque patient,
for p=1:NbrPatAtlas

% Charger le masque lésionnel.
addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/NIFTI/DWI/M00');
DWI=load_nii(['wrt',char(Txt(p,:)),'_DWI_mask.nii']);

% Vérifier si ce patient est celui pour lequel on souhaite calculer la pondération moyenne.
TF=strncmp(char(Txt(p,:)),char(Txt(q,:)));

% Si tel est le cas passer au patient suivant.
if TF==1
p=p+1;

% Sinon,
else

% Récupérer le NIHSS initial et le volume de l'infarctus cérébral.
NIHSS=Num(p,1);
VolumeCC=Num(p,2);
disp(char(Txt(p,:)));
disp(NIHSS);
disp(VolumeCC);

% Calculer la valeur pondérée de chaque voxel infarcti.
VoxVal=NIHSS/VolumeCC;
disp(VoxVal);

% Puis, pour chaque voxel infarcti chez ce patient, ajouter la valeur pondérée à la somme des valeurs prises par ce voxel
chez tous les patients précédents, et ajouter 1 à la matrice Infarct qui calcule le nombre de fois que ce voxel est infarcti.
for i=1:size(DWI.ing,1)
for j=1:size(DWI.ing,2)
for k=1:size(DWI.ing,3)
if DWI.ing(i,j,k)>=1
Sum(i,j,k)=Sum(i,j,k)+VoxVal;
Infarct(i,j,k)=Infarct(i,j,k)+1;
end
end
end
end

% Ensuite, construire une carte représentant le nombre de fois que chaque voxel est infarcti.
InInfarct.ing((1:size(Intermediate.ing,1)),(1:size(Intermediate.ing,2)),(1:size(Intermediate.ing,3)))=Infarct((1:size(Intermediate.ing,1)),
(1:size(Intermediate.ing,2)),(1:size(Intermediate.ing,3)));

% Exporter cette carte au format Nifti.
save_nii(InInfarct, 'InInfarct.nii');

% Construire l'atlas en divisant, pour chaque voxel infarcti au moins chez deux patients, la somme des valeurs du voxel par le nombre de fois
qu'il est infarcti.
for l=1:size(Intermediate.ing,1)
for m=1:size(Intermediate.ing,2)
for n=1:size(Intermediate.ing,3)
if Infarct(l,m,n)>=2
MatAtlas.ing(l,m,n)=Sum(l,m,n)/Infarct(l,m,n);
else MatAtlas.ing(l,m,n)=0;
end
end
end
end

% Exporter l'atlas, qui n'est construit qu'à partir de 207 patients, au format Nifti.
save_nii(MatAtlas, 'Atlas207pat-NIHSSM00.nii');

end

```

```

WeightedVolumeAuto.m x
function [MeanWeightVal, WeightVol] = WeightedVolumeAuto(NbrPatWeight,q)

% Charger l'atlas préalablement construit sans le patient à analyser et charger le fichier contenant le numéro BBS, le NIHSS initial et le
volume de l'infarctus cérébral pour chaque patient.

Atlas=load_nii('Atlas207pat-NIHSSM00.nii');
[Num,Txt]=xlsread('Donnees_NIHSS_Atlas.xls');

Sum=0;
Div=0;

% Parcourir le tableur à la recherche du patient à analyser.

for p=1:NbrPatWeight

    TF=strncmp(char(Txt(p,:)),char(Txt(q,:)));

    % Si le patient est trouvé, charger son masque lésionel et récupérer son NIHSS initial et le volume de son infarctus cérébral.

    if TF==1

        DWI=load_nii(['wrt',char(Txt(p,:)),'_DWI_mask.nii']);
        VolumeCC=Num(p,2);
        disp(char(Txt(p,:)));
        disp(VolumeCC);

        % Sinon, passer au patient suivant.

    else
        p=p+1;
    end

end

% Superposer le masque lésionnel du patient sur l'atlas. Sommer les pondérations de tous les voxels infarctés chez ce patient. Compter
aussi le nombre de voxels infarctés chez ce patient pour lesquels l'atlas n'a pas de valeur nulle.

for i=1:size(DWI.img,1)
    for j=1:size(DWI.img,2)
        for k=1:size(DWI.img,3)
            if ((DWI.img(i,j,k))>=1)&&(Atlas.img(i,j,k)>0)
                Sum=Sum+Atlas.img(i,j,k);
                Div=Div+1;
            end
        end
    end
end

% Calculer ensuite la pondération moyenne pour ce patient.
MeanWeightVal=Sum/Div;

% Déduire le volume pondéré pour ce patient.
WeightVol=MeanWeightVal*VolumeCC;

disp(MeanWeightVal);
disp(WeightVol);

end

```

```

ScriptAtlas.m x
% Demander à l'utilisateur d'entrer le nombre de patients utilisés pour la construction de l'atlas.

NbrPatAtlas=UserInputAtlas();

% Demander à l'utilisateur d'entrer le nombre de patients pour lesquels on souhaite calculer la pondération moyenne des voxels infarctés.

NbrPatWeight=UserInputWeight();
TabWeightedValue=[];
TabWeightedVolume=[];

DataWeightedValue='Donnees_NIHSS_Atlas_WeightedValue.xls';
DataWeightedVolume='Donnees_NIHSS_Atlas_WeightedVolume.xls';

% Pour tous les patients pour lesquels la pondération moyenne sera calculée,

for q=1:NbrPatWeight

    % Construire un atlas de localisation comprenant 207 patients car le patient analysé est onis,

    Atlas=BuildAtlasOptimiseLeaveOneOut(NbrPatAtlas,q);

    % Calculer la pondération moyenne et le volume pondéré du patient analysé.

    [MeanWeightVal, Res]=WeightedVolumeAuto(NbrPatWeight,q);
    TabWeightedValue=[TabWeightedValue MeanWeightVal];
    TabWeightedVolume=[TabWeightedVolume Res];

end

% Exporter les pondérations moyennes ainsi que les volumes pondérés pour tous les patients dans un tableur.

ExcelVal=xlswrite(DataWeightedValue, TabWeightedValue);
ExcelVol=xlswrite(DataWeightedVolume, TabWeightedVolume);

```

2.1.1.4. Analyses statistiques

Un test de Shapiro-Wilk a été effectué pour tester la normalité des variables c'est-à-dire le NIHSS initial, l'âge, le volume de l'IC et le volume pondéré. Aucune variable n'avait une distribution normale, donc des corrélations de Spearman ont été effectuées entre les variables indépendantes et le mRS à trois mois. La capacité à différencier les groupes de patients ayant un bon pronostic fonctionnel moteur ($mRS \leq 1$) et un mauvais pronostic fonctionnel moteur ($mRS > 1$) a été évaluée pour toutes ces variables avec le test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Cette valeur seuil a été choisie car elle était fréquemment utilisée dans la littérature (29) et permettait aussi d'avoir des groupes de taille homogène. Enfin, nous avons testé si l'ajout du volume pondéré au lieu du volume dans un modèle de régression logistique multivariée incluant aussi le NIHSS initial et l'âge, améliorait la précision de la prédiction. Le modèle de référence incluant le NIHSS initial, l'âge et le volume était nommé modèle 1 et celui incluant ces variables plus le volume pondéré était nommé modèle 2. Une analyse de déviance a été effectuée pour comparer les deux modèles.

Ces analyses ont été réalisées par moi-même avec le logiciel R (Version 3.0.1) sous contrôle des statisticiens de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Épidémiologique du CHU de Bordeaux notamment Julien Asselineau et le Dr Paul Perez.

2.1.2. Résultats

2.1.2.1. Caractéristiques de la population

Les valeurs médianes (minimum - maximum) du NIHSS et du volume initiaux des 208 patients utilisés pour la création de l'atlas étaient respectivement : 4 (1 - 25) et $14,2 \text{ cm}^3$ ($0,1 \text{ cm}^3$ - $351,5 \text{ cm}^3$).

Les données sociodémographiques, cliniques et d'imagerie de la population analysée à trois mois sont récapitulées dans la table ci-dessous. Les valeurs médianes (minimum - maximum) sont listées pour chaque variable.

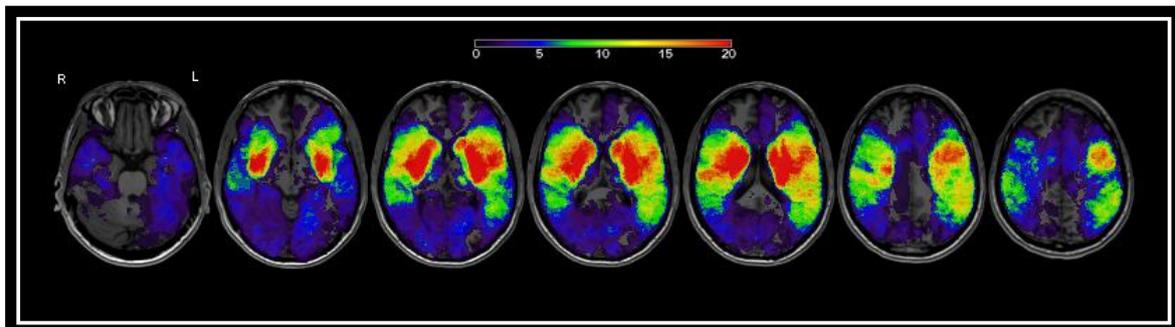
Variables sociodémographiques	
Âge, années	68 (29 - 95)
Genre, % d'hommes	63,4
Variables cliniques	
NIHSS initial	4 (1 - 25)
mRS à 3 mois	1 (0 - 6)
Variables d'imagerie	
Côté atteint, % d'IC touchant l'hémisphère gauche	54,8
Volume, cm ³	15,3 (0,1 - 351,5)
Volume pondéré ^α	3,07 (0,01 - 55,80)

^α Le volume pondéré est défini comme un volume localisé pondéré par le NIHSS.

Table 2 : Caractéristiques de la population (n=186) à trois mois

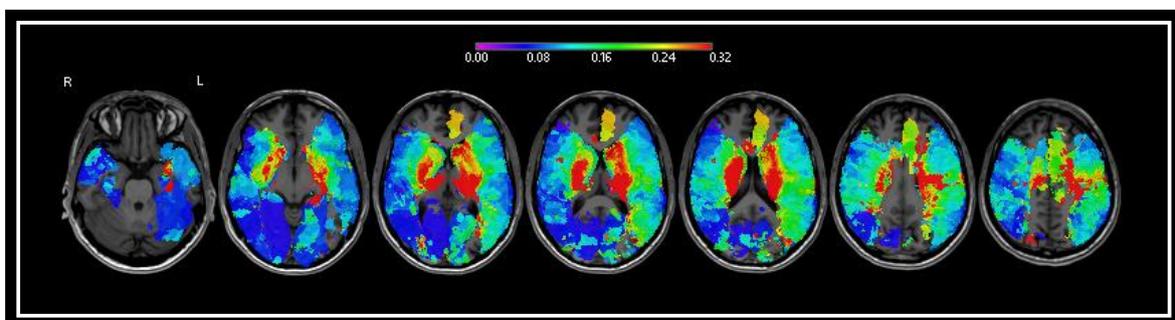
2.1.2.2. Atlas de localisation

Comme mis en évidence par la carte de couverture cérébrale des masques lésionnels, la plupart des IC touchait le territoire de l'artère cérébrale moyenne et plus particulièrement la partie profonde.



L'échelle représente le nombre de patients ayant un voxel donné infarci.

Figure 6 : Carte de couverture cérébrale des masques lésionnels des 208 patients



L'échelle représente la pondération attribuée à chaque voxel.

Figure 7 : Atlas de localisation construit avec 208 patients

Les zones éloquentes, c'est-à-dire avec la pondération la plus élevée faisaient partie du territoire de l'artère cérébrale moyenne profonde principalement. Elles concernaient le noyau lenticulaire, le noyau caudé, le thalamus, l'amygdale, le faisceau cortico-spinal avec la capsule interne (bras antérieur, bras postérieur et segment rétro-lenticulaire) et la corona radiata (parties antérieure et supérieure), la capsule externe ainsi que le corps du corps calleux, et ce pour les deux hémisphères. Une pondération élevée était aussi retrouvée dans l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le faisceau longitudinal supérieur ainsi que le centre semi-ovale dans l'hémisphère gauche. Il existait une latéralisation avec plus de zones éloquentes (en rouge) situées dans l'hémisphère gauche.

2.1.2.3. Analyses statistiques

i) Dans notre population, le NIHSS initial était très corrélé au mRS à trois mois ($\rho=0,70$; $p \leq 0,001$). Le volume pondéré, défini comme un volume localisé pondéré par le NIHSS, était plus corrélé au mRS à trois mois ($\rho=0,50$; $p \leq 0,001$) que le volume seul ($\rho=0,36$; $p \leq 0,001$). L'âge était quant à lui faiblement corrélé au mRS ($\rho=0,29$; $p \leq 0,001$).

ii) En analyse univariée, le volume pondéré permettait de discriminer de manière significative les groupes avec bonne évolution fonctionnelle motrice ($mRS \leq 1$) et mauvaise évolution fonctionnelle motrice ($mRS > 1$) ($p \leq 0,001$); tout comme le NIHSS initial, l'âge et le volume ($p \leq 0,001$).

	mRS	
	Mauvaise évolution mRS >1 (n=85)	Bonne évolution mRS ≤1 (n=101)
NIHSS initial	8 (1-25)	2 (1-14) [†]
Âge, années	73 (29-95)	65 (30-85) [†]
Volume, cm ³	30,0 (0,2-351,5)	11,6 (0,1-139,4) [†]
Volume pondéré [Ⓜ]	6,86 (0,23-55,80)	1,98 (0,01-20,68) [†]

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

[Ⓜ] Le volume pondéré est défini comme un volume localisé pondéré par le NIHSS.

[†] indique une différence significative à $p \leq 0,001$.

Table 3 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois

iii) En analyse multivariée, le volume pondéré et le volume seul, n'étaient pas des facteurs prédictifs indépendants du mRS à trois mois.

	Variabes	β	95% CI
Modèle 1	Intercept	5,046	[2,896; 7,455]
	NIHSS initial	-0,387	[-0,544; -0,255] [†]
	Âge, années	-0,042	[-0,073; -0,012] [*]
	Volume, cm ³	-0,006	[-0,019; 0,007]
Modèle 2	Intercept	5,143	[2,964; 7,587]
	NIHSS initial	-0,375	[-0,536; -0,240] [†]
	Âge, années	-0,042	[-0,074; -0,013] [*]
	Volume pondéré ^α	-0,048	[-0,140; 0,038]

^α Le volume pondéré est défini comme un volume localisé pondéré par le NIHSS.

[†] et ^{*} indiquent les facteurs prédictifs indépendants respectivement à $p \leq 0,05$ et $p \leq 0,001$.

Table 4 : Régression logistique multivariée : facteurs prédictifs d'une bonne évolution fonctionnelle motrice à trois mois

Pour les autres variables les deux modèles étaient très similaires. En effet, les facteurs prédictifs indépendants des modèles 1 et 2 étaient le NIHSS initial et l'âge, qui avaient des coefficients β très proches. L'analyse de déviance, qui permet de comparer la précision de deux modèles, confirmait ces résultats puisqu'elle n'a pas mis en évidence une augmentation de la précision de prédiction du modèle 2 vis à vis du modèle 1 (déviance=0,4).

2.1.3. Discussion

L'hypothèse principale de ce travail de thèse était que la localisation de l'IC pourrait améliorer les pronostics fonctionnel moteur et cognitif à trois mois après l'ictus. Dans ce premier axe de travail, nous nous sommes seulement intéressé au pronostic fonctionnel moteur. Nous avons fait l'hypothèse que le volume pondéré, variable qui prenait en compte à la fois le volume et la localisation, serait un meilleur facteur prédictif que le volume seul.

Cette première étude montrait que l'ajout du volume pondéré, défini comme un volume localisé pondéré par le NIHSS, n'a pas permis d'améliorer le pronostic fonctionnel moteur à trois mois. En effet, il n'a pas apporté de valeur ajoutée au modèle incluant les variables cliniques consensuelles, la sévérité initiale évaluée par le NIHSS et l'âge, par rapport à l'inclusion du volume seul.

Les facteurs prédictifs indépendants du mRS étaient le NIHSS initial et l'âge, qui sont reconnus par tous comme de forts facteurs prédictifs de l'évolution fonctionnelle motrice (30,39–41).

Dans notre étude, le volume seul, c'est-à-dire non pondéré, n'était pas non plus un facteur prédictif indépendant. En 2006, Hand *et al.* (144) avaient proposé l'hypothèse que le volume pouvait être un facteur prédictif indépendant seulement pour des patients présentant un IC cortical sévère, mais ne réfutait pas la possibilité d'une capacité de prédiction pour tout type d'IC si un large échantillon de plusieurs milliers de patients était analysé, ce qui a été démontré récemment par Vogt *et al.* sur 2 538 patients (87). Le volume est donc un facteur prédictif indépendant mais sa réelle contribution à la prédiction est faible au vu de la taille de l'échantillon nécessaire. Cela pourrait, ainsi, expliquer pourquoi dans notre échantillon de taille modérée incluant des patients avec IC légers et de tout type (corticaux, sous-corticaux et lacunaires), le volume n'était pas significativement associé avec le pronostic fonctionnel moteur.

La corrélation entre le volume pondéré et le mRS était meilleure que celle obtenue avec le volume seul. Ce résultat était en accord avec l'étude de Menezes *et al.* (165) qui avait montré qu'une variable associant le volume et le NIHSS obtenue avec un atlas de localisation (data-driven atlas) était légèrement plus corrélée au NIHSS initial que le simple volume (respectivement, $r=0.69$ et $r=0.65$). Dans notre étude, nous nous étions intéressé à la capacité de prédiction du volume pondéré et l'avions donc associé au pronostic fonctionnel moteur à trois mois évalué par le mRS. Même si le volume pondéré discriminait significativement les groupes avec bon et mauvais pronostic à trois mois, il ne persistait pas en tant que facteur prédictif indépendant en analyse multivariée.

Pour aller plus loin, Hand *et al.* (144) avaient proposé une courbe adaptée de Adams *et al.* (46) pour expliquer l'influence du NIHSS initial sur le pronostic fonctionnel moteur (*Figure 8*). Les études n'excluant pas les infarctus lacunaires et constituées de patients présentant des IC légers, comme la nôtre, étaient situées à une portion de la courbe où la pente est très marquée. Cela signifie qu'un léger changement de NIHSS induit un changement important dans la probabilité d'avoir un bon pronostic. Dans ce contexte, le NIHSS est un très fort facteur prédictif et il est donc très difficile pour les autres variables d'apporter une valeur ajoutée à la prédiction.

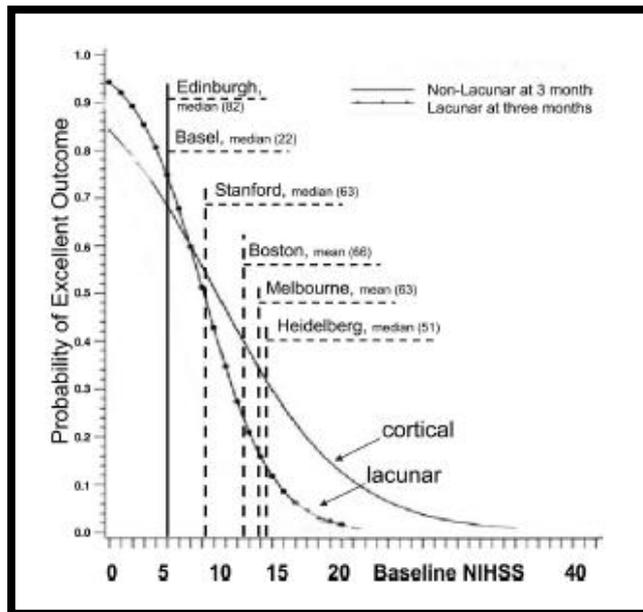


Figure 8 : Influence du NIHSS initial sur le pronostic fonctionnel moteur (Hand *et al.* (144))

Concernant notre atlas de localisation, les principales zones éloquentes fonctionnelles mises en évidence faisaient partie des voies motrices principales ce qui est en accord avec les fonctions évaluées par le NIHSS puisque 16 points sur 42 sont attribués à la motricité. Nous avons noté une légère latéralisation de notre atlas avec des pondérations plus élevées dans l'hémisphère gauche, comme dans l'étude de Menezes *et al.* (165). Cette latéralisation pouvait être en partie expliquée par le fait que le NIHSS donne plus d'importance aux fonctions régies par l'hémisphère gauche. L'hippocampe et le gyrus parahippocampique gauches étaient aussi des zones considérées comme éloquentes dans notre atlas bien que le NIHSS n'évalue pas les fonctions mnésiques.

Probablement que l'échec de cette étude résidait dans la méthode d'attribution d'un même « poids » fonctionnel à chacun des voxels de l'IC. Cela est cohérent pour des petits IC touchant la capsule interne car ces voxels ont probablement tous la même éloquence. Cela est moins valable pour les IC volumineux car certaines zones sont éloquentes alors que d'autres moins et le même « poids » (assez faible en raison du volume) était attribué à ces voxels. En moyennant les pondérations de tous ces patients, les petits IC très localisés permettaient d'augmenter localement la pondération ce qui explique pourquoi la capsule interne, en particulier, avait une forte pondération. Mais de façon globale, le fait d'attribuer la même pondération à tous les voxels d'un même IC a probablement dû noyer l'information de localisation : certaines régions contigües se voyaient attribuer la même pondération alors qu'elles n'avaient pas la même éloquence. Cela pourrait être une explication à l'éloquence

surprenante du gyrus parahippocampique et de l'hippocampe étant donné que le NIHSS n'évalue pas les fonctions mnésiques. Ajouté à la grande influence du NIHSS, l'uniformité de la pondération des voxels d'un même IC pourrait être à l'origine de la non-significativité de l'association de la localisation avec le pronostic fonctionnel moteur en analyse multivariée. Cette limite de notre méthode pourrait peut-être être surmontée en ajoutant plus de patients, ce qui permettrait de différencier les voxels contigus. Néanmoins, cela dénote un manque de puissance des résultats.

Ainsi, nous avons émis l'hypothèse qu'une méthode qui pondérerait chaque voxel séparément et serait de ce fait plus précise, pourrait peut-être avoir une plus grande valeur ajoutée dans des modèles de prédiction que notre méthode actuelle. En effet, l'éloquence des voxels serait mieux définie et plus adaptée aux fonctions anatomiques observées et dans ce contexte la localisation pourrait avoir un réel impact sur le mRS à trois mois. Nous avons donc choisi une nouvelle méthode appelée Voxel-based Lesion-Symptom Mapping (VLSM) pour tester l'influence de la localisation sur les pronostics fonctionnel moteur et cognitif.

Ainsi, notre deuxième hypothèse de travail était que la localisation de l'IC analysée par VLSM pourrait être un facteur prédictif indépendant des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive à trois mois après l'ictus.

Chapitre 2 : Axe de travail 2 - Création de cartes VLSM, de modèles de prédiction et validation interne

2.2.1. Introduction

L'hypothèse principale de ce travail de thèse était que la localisation de l'IC associée aux variables cliniques et d'imagerie reconnues comme facteurs prédictifs indépendants des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive pourrait apporter une valeur ajoutée et améliorer significativement la précision des modèles de prédiction. Nous avons constaté préalablement que l'utilisation d'un volume localisé pondéré par le NIHSS, le volume pondéré, ne permettait pas d'améliorer la prédiction. Une explication potentielle serait que l'information de localisation était atténuée en attribuant la même pondération à tous les voxels d'une même lésion. Nous avons donc émis l'hypothèse suivante : l'utilisation d'une méthode étudiant la localisation voxel à voxel serait plus précise et pourrait donc améliorer significativement la prédiction. La méthode choisie était la méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping (172).

2.2.2. Méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping

La méthode Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping (VLSM) a été développée en 2003 par Bates *et al.* (172). Elle est issue de l'association de deux méthodes précédentes d'analyse de la relation entre la présence d'une lésion et un score clinique. Pour une explication plus concrète, nous allons prendre un exemple de score clinique : le mRS. La première méthode est une analyse par régions d'intérêt (ROI) qui compare les mRS d'un groupe de patients ayant tous leur lésion dans la même région avec les mRS d'un groupe de témoins. Cela permet donc d'associer cette région avec une fonction, par exemple motrice dans le cas du mRS. Mais, cette méthode a l'inconvénient de ne pas prendre en compte les régions à distance connectées anatomiquement à ces ROI, qui font partie du même réseau neuronal et qui participent aussi à cette fonction. Dans la deuxième méthode deux groupes sont constitués suivant l'évolution clinique des patients. Le premier groupe est constitué de patients ayant tous le même mRS et donc le même déficit fonctionnel moteur. Puis, les lésions de ces patients sont toutes normalisées dans le même espace standard (MNI152) pour pouvoir les superposer et mettre en évidence les régions communes à ces patients. Ces étapes sont reproduites pour les lésions des patients du deuxième groupe, ceux qui n'ont pas d'atteinte

fonctionnelle motrice, et la localisation des lésions de ces patients indépendants est comparée avec celle des patients dépendants. Cette méthode, comme la première, permet d'associer des régions à un mauvais mRS, par exemple une région motrice. Cependant ces deux méthodes nécessitent la création de groupes de patients ayant ou une localisation lésionnelle identique, ou un score clinique identique. Pour remédier à ces inconvénients, la méthode VLSM a été mise au point.

La méthode VLSM ne nécessite ni la création de ROI car son analyse se fait sur tout le cerveau ni le choix d'une valeur pour un score car son analyse prend en compte l'ensemble des valeurs du score. Elle permet d'analyser voxel à voxel la relation entre la présence d'une lésion et ce score. Pour cela, tous les masques lésionnels sont normalisés dans un espace standard puis superposés pour obtenir une carte de l'étendue des régions touchées. Ensuite, pour chaque voxel, les patients sont divisés en deux groupes : ceux pour qui le voxel est infarci et ceux pour qui il est intact. Une analyse statistique par test t de Student ou par test de Brunner-Munzel (test de Wilcoxon-Mann-Whitney généralisé) est réalisée entre les deux groupes pour déterminer si le score clinique étudié est statistiquement différent entre ces deux groupes. Ainsi, cela permet de mettre en évidence si ce voxel a un rôle dans la fonction évaluée par ce score. Finalement, une carte représentant les voxels éloquentes pour la fonction évaluée par le score clinique étudié est obtenue.

2.2.3. Matériels et méthodes

2.2.3.1. Population

Pour cette analyse, les données cliniques et d'imagerie des 428 patients du protocole BBS ont été utilisées. Parmi ces 428 patients, 289 patients avaient à la fois des IC sustentoriels, des données cliniques complètes et des séquences IRM de bonne qualité permettant leur inclusion dans l'analyse (voir diagramme de flux de la population, *Figure 9*). Cette population a été divisée en deux échantillons :

- le premier échantillon appelé « échantillon de développement » comprenait les 215 premiers patients consécutifs de la cohorte,
- le deuxième échantillon appelé « échantillon indépendant de validation » comprenait les 74 derniers patients consécutifs de la cohorte.

L'échantillon de développement a servi à la création de cartes VLSM, à la mise au point de modèles de prédiction et à la validation interne des résultats. La validation interne

emploi différentes techniques de correction pour valider les résultats obtenus préalablement en utilisant la même population, c'est-à-dire l'échantillon de développement.

L'échantillon indépendant de validation a été utilisé pour valider les modèles de prédiction. La validation, dite externe, est utilisée, quant à elle, pour valider les résultats sur une population indépendante, dans le but de pouvoir prédire l'évolution individuelle de chaque nouveau patient et de pouvoir généraliser ces résultats à la population générale. Cette partie de l'étude sera détaillée dans le *Chapitre 3*.

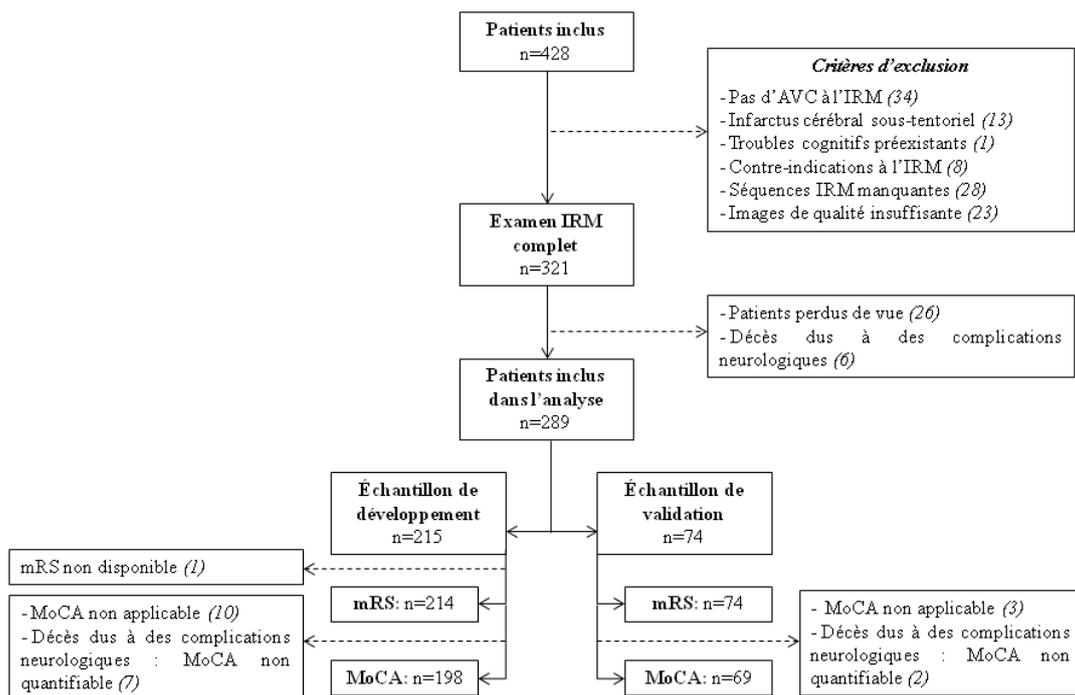


Figure 9 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 2

2.2.3.2. Évaluation clinique

Pour cette analyse, nous avons recueilli :

- le NIHSS évalué initialement entre 24 et 72 heures,
- l'IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) pour estimer les troubles cognitifs préexistants avant la survenue de l'IC,
- le mRS évalué à trois mois,
- la MoCA évaluée à trois mois.

2.2.3.3. Protocole IRM

Nous avons utilisé les séquences de diffusion et 3D BRAVO. Les paramètres de ces séquences sont détaillés dans le *Chapitre 1*.

Le temps moyen entre l'ictus et l'examen IRM était de 57 heures et 6 minutes \pm 17 heures et 36 minutes.

2.2.3.4. Analyses des données

2.2.3.4.1. Segmentation et normalisation des IC

La procédure est la même que celle détaillée dans le *Chapitre 1*.

2.2.3.4.2. Création des cartes VLSM

Nous avons implémenté la méthode VLSM en utilisant le test statistique de Brunner-Munzel pour construire des cartes de régions éloquentes pour les fonctions évaluées par le mRS (principalement motrices) et pour différents domaines cognitifs évalués de façon globale par la MoCA. Pour ce faire, nous avons utilisé la boîte à outil NPM (pour non-parametric mapping) incluse dans le logiciel MRICron (MRICron, Version 6.6.2013) (173). Pour construire ces cartes VLSM, nous avons respectivement utilisé les scores de mRS et MoCA à trois mois. Nous avons réalisé une analyse complémentaire en enlevant les items « Langage » et « Dénomination » à la MoCA, que nous avons appelée sMoCA (short MoCA). Le test de Brunner-Munzel (test de Wilcoxon-Mann-Whitney généralisé) produit des cartes de Z scores (Z étant la valeur statistique donnée par le test de Brunner-Munzel) qui ont ensuite été corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant la correction FDR (False Discovery Rate) pour assurer un taux de faux positifs inférieur à 5%. L'analyse statistique était effectuée pour chaque voxel infarci au moins une fois; ceci dans le but de couvrir le plus largement possible le parenchyme cérébral, et ne pas être limité au territoire de l'artère cérébrale moyenne (territoire le plus fréquemment infarci). Les régions éloquentes ont été identifiées grâce à des atlas tels que l'atlas Automated Anatomical Labeling (171), l'atlas de Brodmann et l'atlas JHU-WhiteMatter-labels-1mm disponibles dans le logiciel MRICron.

2.2.3.4.3. Extraction de la variable de localisation

Les cartes VLSM préalablement construites ont ensuite été utilisées pour prédire les évolutions fonctionnelle motrice et cognitive à trois mois d'un nouveau patient. Pour cela,

nous avons superposé le masque lésionnel, obtenu après segmentation de son IC et normalisé dans l'espace standard MNI152, sur les cartes VLSM de mRS et de MoCA. Ensuite, un programme informatique codé sous Matlab a extrait tous les voxels éloquents. Pour cela, le programme parcourait tous les voxels de la lésion du patient et insérait dans un fichier texte les Z scores statistiquement significatifs c'est-à-dire ceux qui avaient subsisté après correction pour les comparaisons multiples (correction False Discovery Rate à 5%), et qui correspondaient donc aux voxels éloquents. En sortie, nous avons obtenu deux fichiers textes pour chaque patient : un fichier qui contenait les Z scores significatifs inclus dans la lésion du patient pour la MoCA et un fichier qui contenait les Z scores significatifs inclus dans la lésion du patient pour le mRS.

```

GetPatientDWIZscore...avecFDR-RankinMoCA.m x
function [] = GetPatientDWIZscoresVLSMavecFDR(NbrPatAna)

% Charger les cartes VLSM préalablement construites avec l'outil NPM de MRICron.

addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/VLSM');
VLSMmRS=load_nii('RankinM03_22012015ResultsBmMRS03.nii.gz');
VLSMmOCA=load_nii('MOCAM03_30032015ResultsBmMOCAM03.nii.gz');

% Charger le fichier Excel qui contient les numéros BBS des 215 patients de l'échantillon de développement

addpath('/media/fanny/OS/Documents and Settings/Fanny/Documents/BBS/Redaction BBS/DataAtlas/');
[Num,Txt]=xlsread('DonneesPatientsVolume_22012015.xls');

    for q=1:NbrPatAna
        for p=1:NbrPatAna

            % Choisir un numéro de patient (1 puis 2,.. jusqu'à 215) à analyser (c'est-à-dire pour lequel les z scores significatifs
            seront extraits) et parcourir le tableur Excel jusqu'à ce que le patient soit trouvé.

            TF=strncmp(char(Txt(p,:)),char(Txt(q,:)));

            if TF==1

                disp(char(Txt(p,:)));
                addpath('/media/fanny/MyBook/DATA_BBS/NIFTI/DWI/M00');
                DWI=load_nii(['wrt',char(Txt(p,:)),'_DWI_mask.nii']);
                VolumeCC=Num(p,1);
                disp(VolumeCC);

                % Parcourir le masque lésionnel et créer une matrice binaire qui prend la valeur 1 quand le voxel i est infarcté et 0
                quand il est en dehors de la lésion

                M_DWI=double(DWI.img>=1);

                % Parcourir les cartes VLSM de mRS et de MoCA et créer une matrice binaire pour chacune des cartes qui prend la valeur
                1 quand le z score du voxel i est significatif et 0 sinon.

                M_VLSM_mRS=double(VLSMmRS.img<-3.793307);
                M_VLSM_mOCA=double(VLSMmOCA.img>1.72682);

                % Additionner la matrice binaire du masque lésionnel avec celle d'une des cartes VLSM et créer une nouvelle matrice
                binaire qui prend la valeur 1 quand la somme des deux matrices est égale à 2 (cela signifie que le voxel i correspond à la fois à un voxel
                infarcté du patient étudié et à la fois à un voxel éloquent.

                M_mRS=double((M_DWI+M_VLSM_mRS)==2);
                M_mOCA=double((M_DWI+M_VLSM_mOCA)==2);

                % Récupérer les indices des voxels ayant la valeur 1 dans la matrice binaire créée préalablement (ce sont les indices
                des voxels qui sont infarctés chez le patient et éloquents sur une des cartes VLSM).

                Indice_mRS=find(M_mRS==0);
                Indice_mOCA=find(M_mOCA==0);

                % Pour les cartes VLSM de mRS et de MoCA, créer un tableau dans lequel les valeurs des z-scores significatifs
                correspondant aux voxels éloquents inclus dans la lésion du patient étudié sont insérées. Pour cela, prendre chaque indice préalablement
                récupéré et chercher le voxel correspondant sur les cartes VLSM et extraire la valeur de ce voxel.

                Tab_mRS=VLSMmRS.img(Indice_mRS);
                Tab_mOCA=VLSMmOCA.img(Indice_mOCA);

                % Créer un fichier .txt pour la carte VLSM de mRS et un autre pour la carte VLSM de MoCA pour le patient étudié.
                Chaque fichier .txt contient les valeurs des z-scores significatifs des voxels éloquents inclus dans la lésion.

                dlwwrite(['Zscores_',char(Txt(p,:)),'_mRS_FDR.txt'], Tab_mRS);
                dlwwrite(['Zscores_',char(Txt(p,:)),'_mOCA_FDR.txt'], Tab_mOCA);

            else
                p=p+1;
            end
        end
    end
end

```

```

ScriptEVLSM.m x
% La première fonction demande à l'utilisateur le nombre de patients à analyser (215 ici).
NbrPatAna=UserInput();
% La deuxième fonction contient le programme principal qui extrait tous les z-scores significatifs, correspondant aux voxels éloquents, pour
chaque patient pour les cartes VLSM de mRS et de MoCA.
GetPatientDWIZscoresVLSMavecFDR(NbrPatAna)

```

Enfin, un script codé sous R a permis de calculer le nombre de voxels éloquents présents dans chaque fichier texte. A la fin, un fichier Excel a été élaboré pour la MoCA et un autre pour le mRS qui donnaient le nombre de voxels éloquents pour chaque patient (n=214 pour le mRS et n=198 pour la MoCA).

```

ScriptAnalyseZscoresOptAvecFDR.R x
library(moments)
library(pastecs)

# Créer un tableau vide avec une colonne intitulée "Somme" et une autre intitulée "NombreDeVoxels".
tableau <- data.frame("Somme"=numeric(215), "NombreDeVoxels"=numeric(215))
i <- 0

# Pour le patient i,
for (x in 58:58) {
  # Vérifier que le fichier (créé avec le programme Matlab) existe et qu'il n'a pas une taille nulle (une taille nulle indiquant
  qu'aucun z-score significatif n'a été extrait pour ce patient, sa lésion ne touchant donc pas de région éloquente).
  if ((file.exists(sprintf("Zscores_BBS%03d-2_MoCAssLangDenom_FDR.txt",x))) && (file.info(sprintf("Zscores_BBS%
03d-2_MoCAssLangDenom_FDR.txt",x))$size!=0)) {
    i <- i+1
    print(sprintf("BBS%03d-2",x))
    # Charger le fichier .txt (pour le mRS dans cet exemple) créé avec le programme Matlab.
    r=read.table(sprintf("Zscores_BBS%03d-2_MoCAssLangDenom_FDR.txt",x))
    # Attribuer à la première colonne le numéro du patient i.
    rownames(tableau)[i] <- sprintf("BBS%03d-2",x)
    # Calculer la somme des z-scores significatifs ainsi que le nombre de valeurs de z-scores significatifs présentes dans le
    fichier (cela revient à compter le nombre de voxels éloquents). Insérer les valeurs calculées à la ligne du patient i dans les colonnes
    dédiées.
    tableau[i,1] <- c(sum(r$V1))
    tableau[i,2] <- c(nrow(r))
  }
  else {
    x <- x+1
  }
}

# Exporter le tableau créé pour tous les patients dans un tableau au format .csv.
write.csv(tableau, "TableauZscores-MoCAssLangDenom-58-2-AvecFDR.csv")

```

Ce nombre de voxels éloquents était une variable quantitative qui contenait l'information de localisation et sera nommée simplement par la suite « Localisation de l'IC ».

2.2.3.4.4. Développement des modèles de prédiction

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Épidémiologique du CHU de Bordeaux.

Nos variables, mRS et MoCA, ont été dichotomisées en utilisant des valeurs seuil consensuelles dans la littérature (29,38). Un bon pronostic fonctionnel moteur était défini à

trois mois par un score de mRS ≤ 1 . Un bon pronostic cognitif était défini à trois mois par un score de MoCA >25 . Par analogie, un pronostic favorable évalué par la sMoCA était défini par sMoCA >20 . Des comparaisons entre les deux groupes pour chaque score ont été effectuées avec soit un test de Student, soit un test de Wilcoxon-Mann-Whitney en fonction de la normalité de la variable analysée. Nous avons implémenté des modèles de régression logistique multivariée en utilisant la procédure LOGISTIC du logiciel SAS (v9.3, SAS Institute, Cary, US). Le premier modèle, nommé modèle 1, incluait les variables reconnues comme prédictives : le NIHSS initial, l'âge et le volume de l'IC. Le deuxième modèle, nommé modèle 2, incluait les variables précédentes plus la localisation de l'IC, afin de tester la valeur ajoutée de cette nouvelle variable. Une analyse par polynômes fractionnaires a été effectuée pour déterminer la forme sous laquelle les différentes variables devaient être introduites dans les modèles. Cette analyse a conduit à étudier le logarithme népérien (Ln) de la localisation de l'IC plutôt que la variable brute. Les formules mathématiques pour les modèles avec le mRS comme variable dépendante étaient les suivantes :

$$\text{mRS} = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume})}}$$
 pour le modèle 1 et

$$\text{mRS} = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume}) + \beta_5 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume}) + \beta_5 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}}$$
 pour le modèle 2.

Les formules mathématiques pour les modèles avec la MoCA comme variable dépendante étaient les suivantes : MoCA = $\frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume})}}$ pour le modèle 1 et

$$\text{MoCA} = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume}) + \beta_4 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume}) + \beta_4 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}}$$
 pour le modèle 2.

Les modèles pour le mRS et la MoCA étaient similaires. Néanmoins, l'âge quadratique était une variable indépendante expliquant le mRS et non la MoCA. Les valeurs des coefficients (β_i) sont données dans la *Table 9*. Nous avons évalué la précision des modèles 1 et 2 à prédire le mRS et la MoCA à trois mois en calculant l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) (AUC) et son intervalle de confiance à 95%.

2.2.3.4.5. Validation interne

Les modèles ont été validés selon une méthode de validation interne combinant un échantillonnage aléatoire avec remise par bootstrap et une validation croisée (cross-validation). Une validation croisée par décile a été réalisée pour corriger les aires sous la courbe ROC (AUC) des modèles 1 et 2 et estimer la valeur ajoutée du modèle 2 par rapport au modèle 1 (différence d'AUC). Une technique de bootstrap avec 1 000 répliques, qui permet de ré-

échantillonner aléatoirement la population pour créer 1 000 « nouveaux échantillons », a été effectuée pour calculer l'intervalle de confiance à 95% des AUC et de la valeur ajoutée (différence d'AUC) (174).

2.2.4. Résultats

2.2.4.1. Caractéristiques de la population

Les données démographiques, cliniques (initialement et à trois mois) et d'imagerie sont détaillées dans la table ci-dessous.

Données démographiques	
Âge, années	68 (29-95)
Genre, % d'hommes	64,2
Données cliniques	
NIHSS initial	4 (1-25)
IQCODE ^{xx}	3 (0 - 5)
mRS à 3 mois	1 (0-6)
MoCA à 3 mois	24 (3-30)
Données d'imagerie	
Côté atteint, % IC touchant l'hémisphère gauche	55,3
Volume, cm ³	16,0 (0,1-351,5)

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

^{xx} L'IQCODE permet d'estimer les troubles cognitifs préexistants.

Table 5 : Caractéristiques de la population en fonction des pronostics fonctionnel moteur et cognitif (n=215, n=214 pour le mRS et n=198 pour la MoCA)

2.2.4.2. Analyses VLSM

2.2.4.2.1. Carte VLSM de mRS

Après correction FDR (False Discovery Rate) à 5 % pour corriger des comparaisons multiples, la valeur de Z scores maximale a été fixée à -3,79 (*Figure 10-B*).

Des valeurs de Z scores faibles (rouge dans l'échelle de couleur) indiquaient qu'une lésion touchant ces zones était associée à un mauvais pronostic fonctionnel moteur.

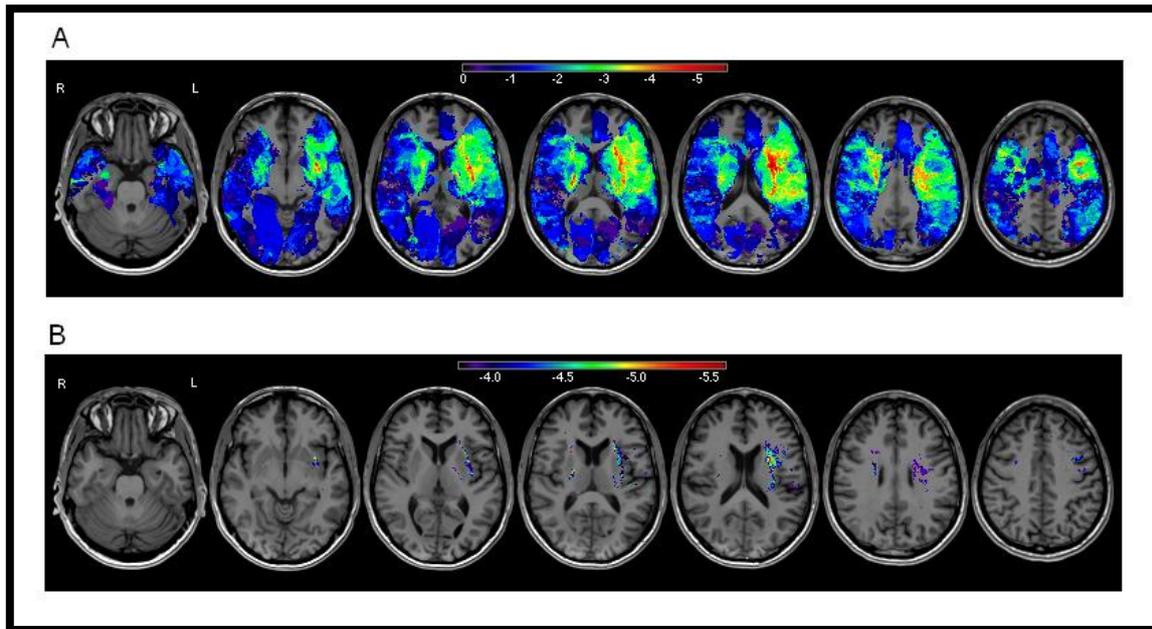


Figure 10 : Cartes VLSM de mRS non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$)

La carte VLSM de mRS a mis en évidence une latéralisation avec plus de voxels associés à un mauvais pronostic dans l'hémisphère gauche. Comme indiqué dans la table ci-dessous, la plupart des régions éloquentes faisaient partie des voies motrices primaires.

Principales régions éloquentes	Gamme des Z scores
Corona radiata antérieure gauche	[-6,68; -3,89]
Corona radiata supérieure gauche	[-6,17; -3,89]
Capsule externe gauche	[-5,88; -3,82]
Putamen gauche	[-5,22; -3,85]
Capsule interne gauche, bras postérieur	[-5,22; -3,84]
Capsule interne gauche, segment rétro-lenticulaire	[-4,54; -3,89]
Insula gauche	[-4,51; -3,82]
Opercule rolandique gauche	[-4,23; -3,82]
Capsule interne droite, bras postérieur	[-5,81; -3,89]
Corona radiata supérieure droite	[-4,71; -3,79]

Table 6 : Régions éloquentes pour le pronostic fonctionnel moteur

2.2.4.2.2. Carte VLSM de MoCA

Après correction FDR (False Discovery Rate) à 5 % pour corriger des comparaisons multiples, la valeur de Z scores minimale a été fixée à 1,73 (*Figure 11-B*).

Des valeurs de Z scores élevées (rouge dans l'échelle de couleur) indiquaient qu'une lésion touchant ces zones était associée à un mauvais pronostic cognitif.

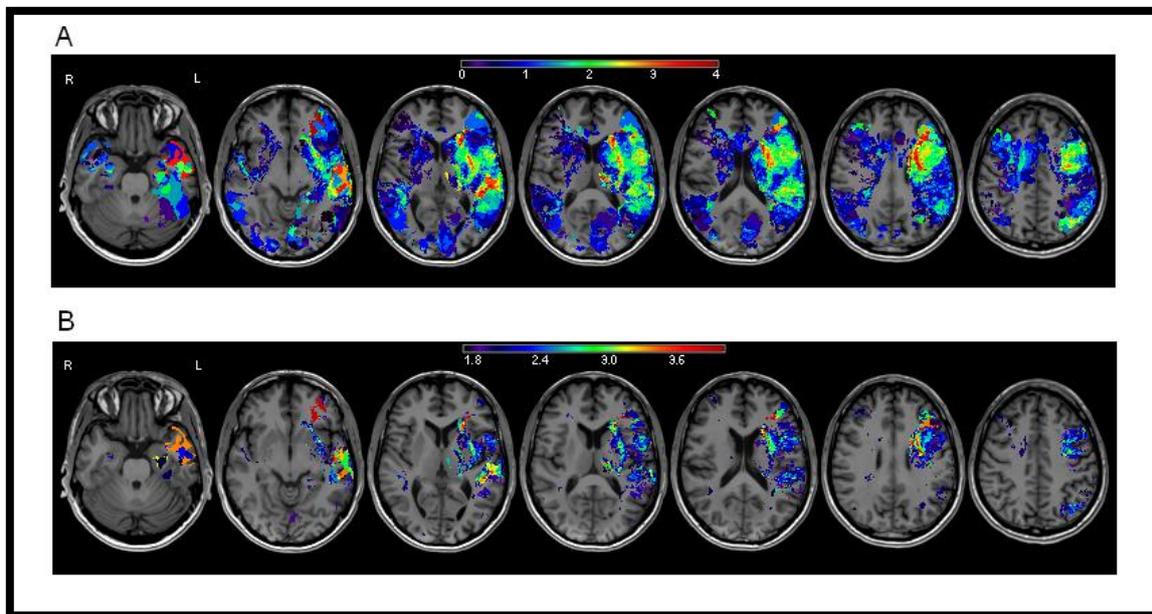


Figure 11 : Cartes VLSM de MoCA non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$)

Principales régions éloquentes	Gamme des Z scores
Capsule externe gauche	[1,89; 4,40]
Gyrus cingulaire postérieur gauche	[3,04; 3,89]
Gyrus frontal moyen gauche, partie orbitaire	[2,12; 3,89]
Gyrus frontal inférieur gauche, partie orbitaire	[1,90; 3,89]
Putamen gauche	[1,83; 3,89]
Gyrus frontal inférieur gauche, partie triangulaire	[1,93; 3,72]
Hippocampe gauche	[1,81; 3,72]
Gyrus temporal moyen gauche	[1,82; 3,62]
Gyrus temporal supérieur gauche	[1,73; 3,54]
Gyrus frontal moyen gauche	[1,80; 3,39]
Amygdale gauche	[1,83; 3,35]
Thalamus gauche	[1,77; 3,35]
Corona radiata antérieure gauche	[1,74; 3,32]
Pallidum gauche	[1,75; 3,29]
Pôle temporal gauche : gyrus temporal moyen	[2,27; 3,26]
Gyrus parahippocampique gauche	[1,76; 3,11]
Gyrus cingulaire antérieure gauche	[2,29; 3,09]
Noyau caudé gauche	[1,76; 2,96]
Opercule rolandique gauche	[1,81; 2,90]
Gyrus frontal inférieur gauche, partie operculaire	[2,10; 2,89]
Capsule interne gauche, bras postérieur	[1,74; 2,32]

Table 7 : Régions éloquentes pour le pronostic cognitif

La carte VLSM de MoCA a mis en évidence une latéralisation plus marquée à gauche que celle présente sur la carte VLSM de mRS. Les régions les plus éloquentes étaient le cortex préfrontal, cingulaire, péri-insulaire, temporal supérieur et moyen mais aussi l'amygdale, l'hippocampe et les noyaux gris profonds dont le thalamus. Le détail des régions éloquentes ainsi que la gamme de leur Z scores sont donnés dans la table ci-dessus.

2.2.4.3. Pronostic fonctionnel

Parmi les 214 patients pour lesquels le score de mRS à trois mois était disponible, 118 (55,1%) avaient une bonne évolution fonctionnelle motrice (mRS ≤ 1).

	mRS	
	Mauvaise évolution mRS >1 (n=96)	Bonne évolution mRS ≤ 1 (n=118)
NIHSS initial	8 (1-25)	2 (1-21) [†]
Âge, années	74 (29-95)	65 (30-88) [†]
Volume, cm ³	33 (0-351)	10 (0-139) [†]
Localisation de l'IC [¤]	128 (0-2690)	3 (0-1880) [†]

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

[†] indique une différence significative à $p \leq 0,001$

[¤] La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquents.

Table 8 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois

La localisation de l'IC était significativement différente entre les groupes avec bonne et mauvaise évolution fonctionnelle motrice ($p \leq 0,001$). Le NIHSS, l'âge et le volume permettaient aussi de discriminer les deux groupes de manière significative ($p \leq 0,001$).

	Modèle 1		Modèle 2	
	β	95% CI	β	95% CI
Intercept	-1,157	[-7,834; 5,520]	-1,222	[-7,864; 5,420]
NIHSS initial	-0,338	[-0,459; -0,218] [*]	-0,320	[-0,443; -0,196] [*]
Âge, années	0,150	[-0,064; 0,364]	0,156	[-0,058; 0,369]
Âge ²	-0,001	[-0,003; 0,000]	-0,002	[-0,003; 0,000]
Volume, cm ³	-0,002	[-0,014; 0,009]	-0,000	[-0,012; 0,011]
Ln Localisation de l'IC	-	-	-0,094	[-0,260; 0,071]

^{*} indique les variables prédictives indépendantes

Table 9 : Modèles de prédiction du mRS à trois mois

En analyse multivariée, pour le modèle 2 qui incluait la localisation de l'IC, l'association entre celle-ci et le mRS n'avait pas persisté. Seul le NIHSS était un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice ($\beta=-0,320$; 95 % CI=-0,443 à -0,196) (Table 9).

Ces résultats ont été confirmés par l'absence de différence significative entre les AUC des modèles 1 et 2, après validation interne (Table 10). La localisation de l'IC n'apportait pas de valeur ajoutée au pronostic fonctionnel moteur.

mRS	Échantillon de développement		Validation interne		
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC
AUC	0,870	0,871	0,840	0,835	-0,005
[95% CI]	[0,822; 0,919]	[0,823; 0,919]	[0,773; 0,899]	[0,764; 0,896]	[-0,021; 0,014]

Table 10 : AUC des modèles de prédiction du mRS à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne

2.2.4.4. Pronostic cognitif

Parmi les 198 patients pour lesquels le score de MoCA à trois mois était disponible, 77 (38,9%) avaient une bonne évolution cognitive (MoCA >25).

	MoCA	
	Mauvaise évolution MoCA \leq 25 (n=121)	Bonne évolution MoCA >25 (n=77)
NIHSS initial	4 (1-25)	3 (1-10) [†]
Âge, années	69 (34-95)	60 (29-84) [†]
Volume, cm ³	17 (0-211)	6 (0-196) [*]
Localisation de l'IC [¤]	224 (0-29875)	2 (0-11823) [†]

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

^{*} et [†] indiquent respectivement une différence significative à $p \leq 0,05$ et $p \leq 0,001$

[¤] La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquents.

Table 11 : Comparaison des variables indépendantes en fonction de la MoCA à trois mois

La localisation de l'IC était significativement différente entre les groupes avec bonne et mauvaise évolution cognitive ($p \leq 0,001$), tout comme le NIHSS initial ($p \leq 0,001$), l'âge ($p \leq 0,001$) et le volume ($p \leq 0,05$).

En analyse multivariée, pour le modèle 2 qui incluait la localisation de l'IC, celle-ci était le meilleur facteur prédictif indépendant de la MoCA à trois mois ($\beta=-0,293$; 95% CI=-0,421 à -0,165) suivi du NIHSS initial ($\beta=-0,158$; 95% CI=-0,264 à -0,051) et de l'âge ($\beta=-0,048$; 95% CI=-0,074 à 0,021) (*Table 12*).

	Modèle 1		Modèle 2	
	β	95% CI	β	95% CI
Intercept	3,691	[1,953; 5,429]	4,262	[2,356; 6,167]
NIHSS initial	-0,181	[-0,283; -0,079]*	-0,158	[-0,264; -0,051]*
Âge, années	-0,051	[-0,076; -0,026]*	-0,048	[-0,074; -0,021]*
Volume, cm ³	-0,001	[-0,012; 0,010]	0,009	[-0,004; 0,022]
Ln Localisation de l'IC	-	-	-0,293	[-0,421; -0,165]*

* indique les variables prédictives indépendantes

Table 12 : Modèles de prédiction de la MoCA à trois mois

Ces résultats ont été confirmés par la présence d'une différence significative entre les AUC des modèles 1 et 2, après validation interne. La localisation de l'IC apportait une réelle valeur ajoutée au pronostic cognitif (*Table 13*).

MoCA	Échantillon de développement		Validation interne		
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC
AUC	0,740	0,811	0,697	0,771	0,073*
[95% CI]	[0,673; 0,808]	[0,751; 0,870]	[0,607; 0,781]	[0,686; 0,841]	[0,008; 0,155]

* indique une différence significative d'AUC entre les deux modèles

Table 13 : AUC des modèles de prédiction de la MoCA à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne

Comme la MoCA est un score influencé par le langage, nous avons effectué une analyse complémentaire en enlevant les items « Langage » et « Dénomination » de la MoCA, appelée sMoCA, pour vérifier si nos résultats reflétaient la prédiction des troubles cognitifs globaux et n'étaient pas influencés seulement par le langage. Le résultat était similaire à celui obtenu avec la MoCA globale : la localisation de l'IC améliorait significativement la précision du modèle de prédiction.

sMoCA	Échantillon de développement		Validation interne		
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC
AUC	0,743	0,804	0,701	0,762	0,062*
[95% CI]	[0,675; 0,811]	[0,741; 0,866]	[0,598; 0,782]	[0,674; 0,835]	[0,001; 0,147]

* indique une différence significative d'AUC entre les deux modèles

Table 14 : AUC des modèles de prédiction de la sMoCA à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne

2.2.5. Discussion

L'hypothèse principale de ce travail de thèse était que la localisation de l'IC pourrait améliorer les pronostics fonctionnel moteur et cognitif à trois mois après l'ictus. Dans ce deuxième axe de travail, nous avons fait l'hypothèse que la localisation définie à l'échelle du voxel, obtenue par VLSM, apporterait une valeur ajoutée aux modèles de prédiction incluant les variables cliniques (âge et NIHSS) (30,39–41) et d'imagerie (volume) (87) reconnues comme prédictives.

Les premiers résultats, obtenus après validation interne, ont montré que la localisation de l'IC était un facteur prédictif indépendant de l'évolution cognitive. Elle n'apportait néanmoins aucune valeur ajoutée au pronostic fonctionnel moteur à trois mois.

Pour chaque patient, la localisation de l'IC, caractérisée par le nombre de voxels éloquentes inclus dans la lésion, était obtenue après la construction de cartes VLSM. La méthode VLSM a été mise au point en 2003 (172) et a depuis lors été largement utilisée et, par la suite, validée pour mettre en évidence les régions associées au déficit moteur (175–177), à différents troubles cognitifs comme l'aphasie d'expression (172,178) et l'héminégligence (179).

Concernant la carte VLSM de mRS, évaluant une atteinte fonctionnelle motrice, les régions éloquentes mises en évidence étaient en accord avec de récentes études qui ont montré que la présence d'une lésion au niveau des voies motrices était associée avec un score mRS élevé (176,177).

Relativement à la carte VLSM de MoCA, évaluant les troubles cognitifs globaux, les régions éloquentes mises en évidence étaient tout d'abord les gyri frontal inférieur gauche et temporal supérieur gauche qui ont un rôle, respectivement, dans la production du langage et dans la compréhension du langage, comme dans l'étude de Phan *et al.* (166). De plus, des

régions éloquentes supplémentaires ont été mises en évidence : la présence d'une lésion au niveau de l'hippocampe, du gyrus parahippocampique et du gyrus temporal moyen est associée avec un mauvais score de MoCA. Ces régions sont impliquées dans les troubles de la mémoire (180). Les fonctions exécutives sont associées avec le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, les noyaux gris centraux et le thalamus (42); toutes ces régions étaient éloquentes dans la carte VLSM de MoCA. Une grande partie du thalamus gauche était associée à un mauvais score de MoCA dans notre carte, ce qui est en accord avec des études précédentes (181,182) qui ont souligné le rôle de relai du thalamus dans plusieurs domaines cognitifs (attention, mémoire de travail, capacités visuospatiales, orientation, mémoire à long-terme et fonctions exécutives). Par ailleurs, des réseaux neuronaux éparses sont associés avec les fonctions cognitives, donc en plus d'atteintes régionales, des atteintes des fibres de SB connectant ces régions peuvent être à l'origine de troubles cognitifs (183). Nous avons noté une latéralisation sur notre carte VLSM montrant que la présence de troubles cognitifs à trois mois était principalement corrélée à des lésions dans l'hémisphère gauche. Ceci corroborait les résultats de précédentes études qui ont montré qu'un IC touchant l'hémisphère gauche était un facteur prédictif indépendant de l'évolution cognitive trois mois après l'IC (21,22,42,180). La prédominance du côté atteint gauche ne serait pas seulement due à un déficit du langage mais pourrait plutôt être expliquée par une relation étroite entre le langage et les fonctions cognitives complexes (42,184). Ceci a été confirmé par notre analyse complémentaire sur la sMoCA, pour laquelle les items les plus dépendants du langage ont été supprimés, qui a montré que la précision de la prédiction était améliorée en ajoutant la localisation de l'IC.

Néanmoins, ces résultats étaient préliminaires et nécessitaient d'être confirmés sur une population indépendante de validation. En effet, malgré une validation interne avec ré-échantillonnage de la population pour créer de nouveaux échantillons, ce qui a pour effet de corriger les AUC des modèles de prédiction et leurs intervalles de confiance, ces derniers ont tout de même été testés sur la population qui a servi à construire les cartes de prédiction. Donc, nos résultats étaient probablement surestimés. Ces modèles nécessitaient donc d'être testés sur une population indépendante pour évaluer leur fiabilité.

L'étape suivante dans notre étude était donc de tester les modèles de prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive sur une population indépendante de validation dans le but de confirmer les résultats obtenus précédemment.

Chapitre 3 : Validation des modèles de prédiction

2.3.1. Matériels et méthodes

2.3.1.1. Population

Les 74 derniers patients consécutifs de la cohorte BBS qui n'ont pas servi à construire les cartes VLSM ni les modèles de prédiction ont été considérés comme un échantillon indépendant de validation.

2.3.1.2. Analyses statistiques

Les modèles de prédiction préalablement construits ont été appliqués à cet échantillon de validation pour établir la probabilité pour ces nouveaux patients d'avoir un bon pronostic fonctionnel moteur ($mRS \leq 1$) et un bon pronostic cognitif ($MoCA > 25$ et $sMoCA > 20$). Les AUC et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés pour les modèles 1 et 2 pour quantifier la valeur ajoutée apportée par le modèle 2 pour prédire les évolutions fonctionnelle motrice et cognitive. La comparaison des AUC a été effectuée avec le test DeLong (185).

2.3.2. Résultats

2.3.2.1. Caractéristiques de la population

Les données démographiques, cliniques (initialement et à trois mois) et d'imagerie sont détaillées dans le tableau ci-dessous. Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

Données démographiques	
Âge, années	69 (27-90)
Genre, % d'hommes	67,6
Données cliniques	
NIHSS initial	3 (1-25)
IQCODE	3 (1-4,5)
mRS à 3 mois	2 (0-6)
MoCA à 3 mois	24 (2-30)
Données d'imagerie	
Côté atteint, % IC touchant l'hémisphère gauche	54,1
Volume, cm ³	8,6 (0,2-292,9)

Table 15 : Caractéristiques de la population en fonction des pronostics fonctionnel moteur et cognitif (n=74 pour le mRS et n=69 pour la MoCA)

2.3.2.2. Pronostic fonctionnel

Parmi les 74 patients, 32 (43,2%) avaient une bonne évolution fonctionnelle motrice (mRS ≤1). Ce ratio était plus faible que celui de la population de développement (55,1%).

	mRS	
	Mauvaise évolution mRS >1 (n=42)	Bonne évolution mRS ≤1 (n=32)
NIHSS initial	4 (1-25)	2 (1-6)*
Âge, années	74 (27-90)	62 (39-87)*
Volume, cm ³	17 (1-293)	3 (0-100)*
Localisation de l'IC [¤]	14 (0-2527)	14 (0-821)

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

* indique une différence significative à $p \leq 0,05$

[¤] La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquents.

Table 16 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mRS à trois mois

Le volume de l'IC, l'âge et le NIHSS permettaient de différencier significativement les deux groupes (mRS ≤1 et mRS >1) ($p \leq 0,05$). En revanche, la localisation ne permettait pas de discriminer les deux groupes.

Comme pour la validation interne, l'ajout de la localisation de l'IC n'apportait pas de valeur ajoutée au modèle de prédiction (Table 17).

	mRS			
	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC	p
AUC	0,734	0,730	-0,004	0,75
[95% CI]	[0,621; 0,848]	[0,616; 0,844]	[-0,032; 0,023]	

Table 17 : AUC des modèles de prédiction du mRS à trois mois pour l'échantillon de validation

2.3.2.3. Pronostic cognitif

Parmi les 69 patients, 32 (46,4%) avaient une bonne évolution cognitive (MoCA >25). Ce ratio était plus élevé que celui de la population de développement (38,9%).

	MoCA	
	Mauvaise évolution MoCA ≤25 (n=37)	Bonne évolution MoCA >25 (n=32)
NIHSS initial	3 (1-24)	3 (1-13)
Âge, années	74 (27-89)	62 (39-87)*
Volume, cm ³	12 (1-293)	3 (0-245)
Localisation de l'IC [¤]	138 (0-13359)	25 (0-4063)*

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

* indique une différence significative à $p \leq 0,05$

[¤] La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquents.

Table 18 : Comparaison des variables indépendantes en fonction de la MoCA à trois mois

La localisation de l'IC et l'âge permettaient de discriminer significativement les deux groupes (MoCA ≤25 et MoCA >25) ($p \leq 0,05$).

	MoCA			
	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC	p
AUC	0,660	0,779	0,119	0,005
[95% CI]	[0,529; 0,791]	[0,667; 0,891]		

Table 19 : AUC des modèles de prédiction de la MoCA à trois mois pour l'échantillon de validation

Comme pour la validation interne, l'ajout de la localisation de l'IC dans le modèle de prédiction permettait d'améliorer de façon significative l'AUC du modèle 2 et donc la prédiction de la MoCA à trois mois (*Table 19*).

L'analyse complémentaire effectuée avec la sMoCA, c'est-à-dire la MoCA sans les items « Langage » et « Dénomination », apportait des résultats similaires à ceux obtenus pour la MoCA globale. En effet, la localisation de l'IC améliorait de façon significative la précision du modèle de prédiction (Modèle 1 : AUC=0,632; Modèle 2 : AUC=0,763; différence=0,132; 95% CI=0,047 à 0,216; p=0,002).

2.3.3. Discussion

Nous avons fait l'hypothèse que la localisation de l'IC pourrait améliorer les pronostics fonctionnel moteur et cognitif à trois mois après l'ictus. L'hypothèse du deuxième axe de travail était que l'analyse précise de la localisation (à l'échelle du voxel) par VLSM permettrait d'améliorer significativement les modèles de prédiction préexistants contenant les variables prédictives cliniques (NIHSS et âge) et d'imagerie (volume).

Tout d'abord, nous avons observé que dans les deux populations étudiées (échantillon de développement et échantillon de validation), la présence de troubles cognitifs à trois mois était au moins aussi fréquente (échantillon de validation) ou même beaucoup plus fréquente (échantillon de développement) que la présence d'un déficit fonctionnel moteur, comme cela a été suggéré récemment par Jokinen *et al.* (20). Ceci démontre l'importance de la prise en charge des troubles cognitifs dès la phase précoce de l'IC.

À notre connaissance, nous avons construit les premiers modèles de prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive qui incluaient une variable de localisation voxel à voxel définie comme le nombre de voxels éloquentes. Ces modèles ont été testés et validés sur une population de validation indépendante. Nous avons mis en évidence que la localisation de l'IC, comme définie préalablement, était un facteur prédictif du pronostic cognitif évalué par la MoCA globale à trois mois. En effet, l'ajout de cette variable dans un modèle de prédiction incluant les variables cliniques et d'imagerie usuelles reconnues dans la littérature comme prédictives : le NIHSS initial, l'âge (30,39–41) et le volume (87), améliorait de façon significative la prédiction. En revanche, une grande partie de la prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice était expliquée par le NIHSS initial et l'ajout des régions

éloquentes associées au mauvais pronostic fonctionnel moteur ne permettait pas d'améliorer la prédiction.

Notre résultat principal, c'est-à-dire la valeur prédictive de la localisation de l'IC pour le pronostic cognitif, était en accord avec de précédentes études qui ont montré que la présence d'un infarctus de la circulation antérieure (48) ou un infarctus cortical (42) était associée avec la présence de troubles cognitifs (mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives, mémoire verbale, langage). Dans ces études, il était difficile de mettre en évidence les rôles indépendants de la localisation et du volume car ces deux variables étaient confondues. En revanche, une méthode voxel à voxel, comme la méthode VLSM, met en évidence les voxels éloquents pour un domaine cognitif spécifique comme l'héminégligence (179), la production de la parole (172,178) et est devenue dans l'air du temps. Comme nous l'avons discuté dans le chapitre précédent (*Chapitre 2*), nos cartes VLSM de mRS et de MoCA étaient en accord avec celles construites par d'autres équipes. Par ailleurs, même si la MoCA est un score influencé par le langage, notre analyse supplémentaire effectuée sur la sMoCA, pour laquelle les items les plus dépendants du langage ont été supprimés, a montré que la localisation de l'IC permettait d'améliorer significativement la prédiction de troubles cognitifs autres que le langage. La MoCA est donc très utile, en première instance, pour prédire le développement de troubles cognitifs globaux. Pour prédire spécifiquement les domaines cognitifs atteints, une analyse approfondie de chaque item de la MoCA (visuospatial/exécutif, dénomination, attention, langage, abstraction, rappel et orientation) est essentielle et sera réalisée ultérieurement.

Concernant le pronostic fonctionnel moteur, notre résultat était en accord avec une étude récente de Wu *et al.* (177) qui ont montré, en utilisant une carte VLSM de mRS, que certaines régions considérées comme éloquentes ne l'étaient plus après ajustement avec l'âge et le volume. Cela suggère que l'impact de la localisation diminue quand elle est associée avec d'autres facteurs prédictifs et n'est donc pas un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice. Par ailleurs, Wu *et al.* n'ont pas inclus le NIHSS dans leur modèle de prédiction. Le NIHSS est plus facile à collecter que des paramètres d'imagerie, comme la localisation, et il est reconnu par la communauté scientifique comme le facteur prédictif majoritaire de l'évolution fonctionnelle motrice. Son intégration dans les modèles de prédiction est fortement recommandée. Dans notre étude, le NIHSS a été collecté entre 24 et 72 heures, après possible traitement par thrombolyse intraveineuse, et donc quand le déficit était établi, ce qui accentuait encore sa corrélation avec le pronostic fonctionnel moteur. La localisation évaluée par VLSM (176) ou d'autres méthodes comme une simple topologie

utilisant le score ASPECT (Alberta Stroke Programme Early CT) (169) peut s'avérer être superflue si le NIHSS initial est considéré dans les analyses. Cependant, la localisation avait un réel impact sur l'estimation des troubles cognitifs qui sont plus difficiles à prédire en utilisant seulement des variables cliniques.

Le volume de l'IC ne s'est pas révélé être un facteur prédictif des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive à trois mois. Son rôle dans la prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice a été discuté dans le *Chapitre 1*. Pour récapituler, Vogt *et al.* (87) ont montré que le volume était un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice sur une population de 2 538 patients alors que les études précédentes ne s'accordaient pas (141–145). Au vu de la grande taille de l'échantillon nécessaire pour démontrer son rôle de facteur prédictif, sa valeur ajoutée réelle est supposée faible. Concernant le pronostic cognitif, le rôle du volume est encore débattu à ce jour (146,147) et notre étude tend à démontrer que son influence serait moindre face à celle de la localisation.

Notre étude a des limites. Notre cohorte était composée de patients victimes d'IC légers. Cela est probablement dû au fait que les patients sévères étaient moins tolérants à la durée de l'examen IRM et étaient donc susceptibles d'induire des artefacts de mouvement sur les images. Aucune sélection n'a été réalisée et tous les patients qui étaient suspectés d'IC ont été inclus; les patients agités ont été secondairement exclus si les images n'étaient pas analysables. Par ailleurs, même si l'échantillon indépendant de validation était de relativement petite taille, il a permis de confirmer les résultats obtenus sur l'échantillon de développement. En particulier, ces deux échantillons étaient assez différents en terme de pronostic, avec plus de patients ayant une mauvaise évolution fonctionnelle motrice (mRS >1) et plus de patients ayant une bonne évolution cognitive (MoCA >25) dans l'échantillon de validation. Ceci suggère la possible généralisation de nos résultats à d'autres populations et la capacité de la localisation de l'IC à discriminer les patients avec ou sans troubles cognitifs à trois mois après l'ictus quelles que soient les caractéristiques de la population. Concernant nos cartes VLSM, peu de voxels restaient éloquentes après la correction pour les comparaisons multiples, principalement pour le mRS, même si les régions éloquentes mises en évidence étaient en accord avec des études récentes (176,177). Cela peut peut-être s'expliquer par le choix du score clinique, qui est un score ordinal composé de sept grades. Dans l'avenir, l'utilisation d'une échelle motrice continue comme le Fugl-Meyer pourrait mieux mettre en évidence les régions associées aux capacités motrices et serait donc potentiellement plus adéquat pour détecter un nombre plus élevé de voxels éloquentes. Enfin, des facteurs prédictifs potentiels comme la rééducation (186), le niveau d'éducation (20,42), les troubles cognitifs préalables

(43) et la collatéralité (187) n'ont pas été pris en compte et devraient être considérés dans les futurs modèles de prédiction. Néanmoins, dans l'évaluation cognitive de la MoCA, un point était rajouté si la scolarité était ≤ 12 ans. De plus, les deux échantillons n'étaient pas impactés par la présence de troubles cognitifs préalables à l'IC (médiane et moyenne de l'IQCODE égales à 3 pour les deux échantillons) (188).

En conclusion, nous avons validé un nouveau modèle de prédiction incluant la localisation de l'IC, définie à l'échelle du voxel, qui améliorerait significativement la précision de la prédiction de l'évolution cognitive globale évaluée par la MoCA à trois mois. Nous pensons que ces résultats pourraient être utiles en routine clinique pour identifier précocement les patients à risque de développer des troubles cognitifs les empêchant d'effectuer leurs activités de la vie quotidienne malgré un déficit fonctionnel léger. Des stratégies de rééducation cognitive adaptées pourraient alors être mises en place précocement et des essais cliniques utilisant les capacités cognitives comme critère d'évaluation verraient leur puissance statistique augmenter.

Considérant que le mRS n'était pas suffisamment précis pour évaluer les régions éloquentes associées aux capacités motrices, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation d'une échelle de motricité fine comme le Fugl-Meyer serait plus adéquate et augmenterait le nombre de voxels éloquents. Il s'agissait de notre troisième axe de travail.

Chapitre 4 : Axe de travail 3 - Localisation et prédiction de la motricité fine

2.4.1. Introduction

Les analyses, que ce soit avec l'utilisation d'un atlas pondéré par l'éloquence des régions ou avec une carte VLSM, n'ont pas démontré une valeur ajoutée de la localisation pour prédire l'évolution fonctionnelle motrice. Néanmoins, des régions éloquentes, en particulier motrices, ont été mises en évidence lors de ces analyses et étaient en accord avec la littérature (175–177). Dans ce troisième axe de travail, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation d'une échelle de motricité fine pourrait rendre plus évidente la valeur ajoutée de la localisation des voies motrices dans la prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice. Nous avons donc appliqué la même méthode que celle utilisée précédemment pour le mRS et la MocA mais avec le domaine moteur du score clinique Fugl-Meyer. Nous avons choisi d'analyser le domaine moteur du Fugl-Meyer (mFugl-Meyer) (motricité du membre supérieur atteint, sur 66 points, et motricité du membre inférieur atteint, sur 34 points) car il est mesuré objectivement par un spécialiste, et est validé dans la littérature. Le mFugl-Meyer mesure le mouvement, la coordination et les réflexes du membre supérieur atteint (épaule, avant-bras, coude, poignet, main) et du membre inférieur atteint (hanche, genou et cheville) (34,35). Les items composant ce domaine moteur ont été élaborés en prenant en compte les différents éléments intervenant dans les étapes de la récupération. Il permet donc de mieux apprécier l'évolution fonctionnelle motrice que le mRS.

2.4.2. Matériels et méthodes

2.4.2.1. Population

Les populations des échantillons de développement et de validation (Axe de travail 2) ont été utilisées pour cette analyse. Néanmoins, l'échantillon de développement contenait 207 patients (au lieu de 215 : 7 décès d'origine neurologique avec mRS=6 et 1 Fugl-Meyer non réalisé). L'échantillon de validation contenait 71 patients (au lieu de 74 : 2 décès d'origine neurologique avec mRS=6 et 1 Fugl-Meyer non réalisé).

2.4.2.2. Évaluation clinique

Le NIHSS et le Fugl-Meyer ont été collectés entre 24 et 72 heures après l'IC et lors du suivi clinique réalisé à trois mois après l'ictus.

2.4.2.3. Protocole IRM

Nous avons sélectionné les séquences de diffusion et 3D BRAVO du protocole BBS. Les paramètres de ces séquences sont détaillés dans le *Chapitre 1*.

2.4.2.4. Analyse des données

2.4.2.4.1. Segmentation des IC, carte VLSM et extraction de la variable de localisation

Ces différentes étapes étaient identiques à celles développées dans le *Chapitre 2*. Les scripts informatiques ont été adaptés pour être applicables à l'analyse de la carte VLSM du domaine moteur du Fugl-Meyer.

2.4.2.4.2. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Épidémiologique du CHU de Bordeaux.

Notre variable dépendante, mFugl-Meyer, a été dichotomisée en utilisant une valeur seuil adaptée de l'article de Sanford *et al.* (189). Dans cette étude, quatre groupes étaient définis : les patients avec un déficit sévère défini par mFugl-Meyer <50, les patients avec un déficit marqué défini par $50 \leq \text{mFugl-Meyer} \leq 84$, les patients avec un déficit modéré défini par $84 < \text{mFugl-Meyer} \leq 95$ et les patients avec un déficit léger défini par mFugl-Meyer >95. Nous avons séparé en deux groupes les patients avec un déficit à trois mois sévère ou marqué (mFugl-Meyer ≤ 84), et les patients avec un déficit à trois mois modéré ou léger (mFugl-Meyer >84). Ainsi, un bon pronostic fonctionnel moteur était défini à trois mois par un score de mFugl-Meyer >84.

Les différentes analyses statistiques effectuées étaient identiques à celles développées dans le *Chapitre 2*. Succinctement, des comparaisons entre les deux groupes ont été effectuées pour mettre en évidence les variables permettant de discriminer significativement ces deux groupes. Nous avons implémenté des modèles de régression logistique multivariée :

- le premier modèle, nommé modèle 1, incluait le NIHSS initial, l'âge et le volume de l'IC;

- le deuxième modèle, nommé modèle 2, incluait les variables précédentes plus la localisation de l'IC.

Ceci dans le but de mettre ou non en évidence une valeur ajoutée significative de la nouvelle variable « Localisation ». Les formules mathématiques pour les modèles avec le mFugl-Meyer comme variable à expliquer sont les suivantes :

$$\text{mFugl - Meyer} = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume})}} \text{ pour le modèle 1 et}$$

$$\text{mFugl - Meyer} = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume}) + \beta_4 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Volume}) + \beta_4 * (\text{Ln Localisation de l'IC})}} \text{ pour le}$$

modèle 2. Les valeurs des coefficients (β_i) sont données dans la *Table 22*. Nous avons évalué la précision des modèles 1 et 2 pour prédire le mFugl-Meyer en calculant l'aire sous la courbe ROC (AUC) et son intervalle de confiance à 95%.

Une validation interne a ensuite été effectuée pour corriger les AUC des modèles 1 et 2. L'intervalle de confiance à 95% des AUC et de la différence d'AUC ont été calculés.

Enfin, les modèles préalablement créés ont été appliqués pour prédire l'évolution fonctionnelle motrice à trois mois des patients de l'échantillon indépendant de validation.

2.4.3. Résultats

2.4.3.1. Carte VLSM de mFugl-Meyer

Après correction FDR (False Discovery Rate) à 5 % pour corriger des comparaisons multiples, la valeur de Z scores minimale a été fixée à 1,72 (*Figure 12-B*).

Des valeurs de Z scores élevées (rouge dans l'échelle de couleur) indiquaient qu'une lésion touchant ces zones était associée à un mauvais pronostic fonctionnel moteur.

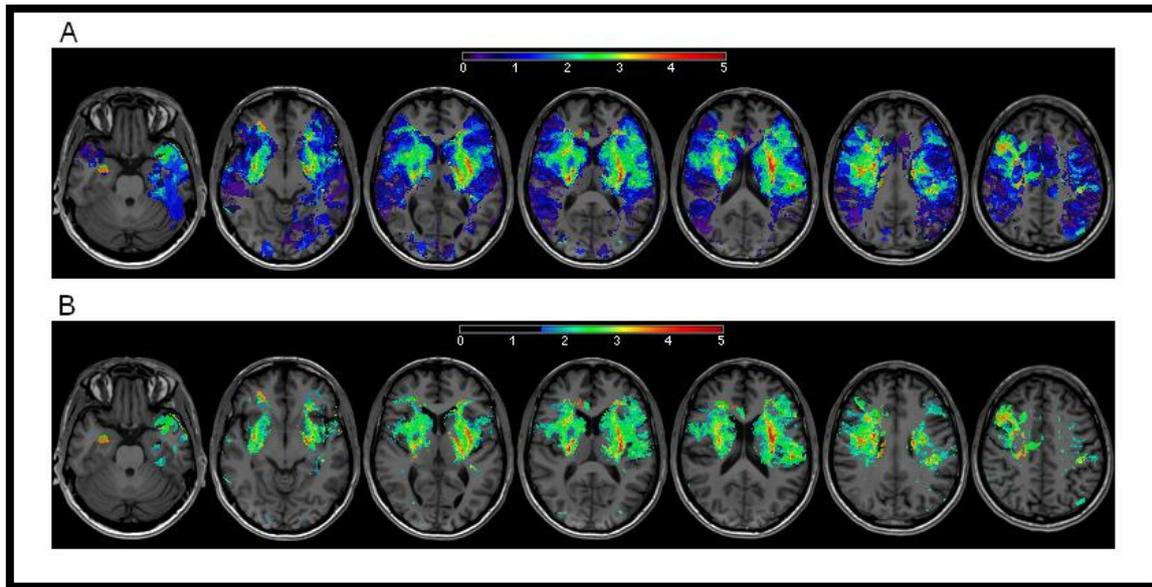


Figure 12 : Cartes VLSM de mFugl-Meyer non corrigée (A) et corrigée (B) pour les comparaisons multiples ($p < 0,05$)

La plupart des régions éloquentes visibles sur la carte VLSM de mFugl-Meyer faisaient partie des voies motrices primaires, comme indiqué dans la table ci-dessous.

Principales régions éloquentes	Gamme des Z scores
Corona radiata antérieure gauche	[2,29; 3,89]
Corona radiata supérieure gauche	[2,67; 5,00]
Corona radiata postérieure gauche	[2,12; 2,82]
Capsule externe gauche	[2,26; 4,43]
Putamen gauche	[-5,22; -3,85]
Capsule interne gauche, bras antérieur	[2,15; 2,72]
Capsule interne gauche, bras postérieur	[2,07; 4,07]
Capsule interne gauche, segment rétro-lenticulaire	[1,99; 3,89]
Insula gauche	[-4,51; -3,82]
Opercule rolandique gauche	[-4,23; -3,82]
Capsule interne droite, bras antérieur	[2,14; 3,31]
Capsule interne droite, bras postérieur	[1,98; 4,44]
Corona radiata antérieure droite	[1,77; 3,70]
Corona radiata supérieure droite	[2,00; 4,79]
Corona radiata postérieure droite	[1,77; 3,05]
Capsule externe droite	[2,12; 3,35]
Putamen droit	[1,75; 3,77]
Insula droite	[1,75; 3,66]

Table 20 : Régions éloquentes pour le pronostic fonctionnel moteur

2.4.3.2. Pronostic fonctionnel moteur

Parmi les 207 patients pour lesquels le Fugl-Meyer à trois mois était disponible, 167 (80,7%) avaient une bonne évolution fonctionnelle motrice (mFugl-Meyer >84).

	mFugl-Meyer	
	Mauvaise évolution mFugl-Meyer ≤84 (n=40)	Bonne évolution mFugl-Meyer >84 (n=167)
NIHSS initial	15 (1-25)	3 (1-24) [†]
Âge, années	77 (46-95)	66 (29-88) [†]
Volume, cm ³	38 (1-211)	12 (0-196) [†]
Localisation de l'IC ^α	128 (0-2690)	3 (0-1880) [†]

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

[†] indique une différence significative à $p \leq 0,001$

^α La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquents.

Table 21 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mFugl-Meyer à trois mois

La localisation de l'IC permettait de discriminer significativement les deux groupes (mFugl-Meyer ≤84 et mFugl-Meyer >84) ($p \leq 0,001$). Le NIHSS initial, l'âge et le volume de l'IC étaient aussi significativement différents entre ces deux groupes ($p \leq 0,001$).

En analyse multivariée, la localisation de l'IC était un facteur prédictif indépendant du mFugl-Meyer à trois mois ($\beta=0,589$; 95% CI=0,193 à 0,985), comme le NIHSS initial ($\beta=0,276$; 95% CI=0,167 à 0,385) et l'âge ($\beta=0,073$; 95% CI=0,026 à 0,12) (Table 22).

	Modèle 1		Modèle 2	
	β	95% CI	β	95% CI
Intercept	-8,812	[-12,342; -5,283]	-11,97	[-16,568; -7,377]
NIHSS initial	0,314	[0,208; 0,419] [*]	0,276	[0,167; 0,385] [*]
Âge, années	0,071	[0,027; 0,116] [*]	0,073	[0,026; 0,12] [*]
Volume, cm ³	-0,002	[-0,017; 0,012]	-0,014	[-0,03; 0,002]
Ln Localisation de l'IC	-	-	0,589	[0,193; 0,985] [*]

^{*} indique les variables prédictives indépendantes

Table 22 : Modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois

Cependant, l'ajout de la localisation de l'IC dans le modèle de prédiction ne permettait pas d'augmenter significativement l'aire sous la courbe ROC et donc d'améliorer significativement la précision du modèle (*Table 23*).

mFugl-Meyer	Échantillon de développement		Validation interne		
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC
AUC	0,931	0,952	0,897	0,925	0,028
[95% CI]	[0,893; 0,969]	[0,925; 0,979]	[0,825; 0,951]	[0,875; 0,964]	[-0,003; 0,068]

Table 23 : AUC des modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois pour l'échantillon de développement et après validation interne

2.4.3.3. Échantillon de validation

Parmi les 71 patients pour lesquels le Fugl-Meyer à trois mois était disponible, 60 (84,5%) avaient une bonne évolution fonctionnelle motrice (mFugl-Meyer >84).

	mFugl-Meyer	
	Mauvaise évolution mFugl-Meyer ≤84 (n=11)	Bonne évolution mFugl-Meyer >84 (n=60)
NIHSS initial	12 (1-25)	3 (1-10) [†]
Âge, années	77 (49-89)	65 (27-90)
Volume, cm ³	33 (1-293)	7 (0-100) [*]
Localisation de l'IC [¤]	803 (0-11285)	205 (0-3241)

Les valeurs affichées sont les médianes (minimum-maximum).

^{*} et [†] indiquent respectivement une différence significative à $p \leq 0,05$ et $p \leq 0,001$

[¤] La localisation de l'IC est caractérisée par le nombre de voxels éloquentes.

Table 24 : Comparaison des variables indépendantes en fonction du mFugl-Meyer à trois mois

Le NIHSS initial et le volume discriminaient significativement les deux groupes (mFugl-Meyer ≤84 et mFugl-Meyer >84) (respectivement, $p \leq 0,001$ et $p \leq 0,05$). En revanche, la localisation de l'IC n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Comme pour la validation interne, même si l'ajout de la localisation de l'IC permettait d'améliorer l'AUC du modèle, cette amélioration n'était pas significative ($p=0,13$) (*Table 25*).

	mFugl-Meyer			
	Modèle 1	Modèle 2	Différence d'AUC	p
AUC	0,844	0,770	-0,074	0,13
[95% CI]	[0,658; 1]	[0,57; 0,969]	[-0,17; 0,021]	

Table 25 : AUC des modèles de prédiction du mFugl-Meyer à trois mois pour l'échantillon de validation

2.4.4. Discussion

L'hypothèse principale de ce travail de thèse était que l'ajout de la localisation de l'IC dans un modèle de prédiction incluant les variables prédictives usuelles, NIHSS, âge et volume améliorerait la précision de la prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive à trois mois après l'IC. Dans ce troisième axe de travail, nous nous sommes intéressé à l'apport de la localisation de l'IC dans la prédiction de la motricité fine évaluée à trois mois par le domaine moteur du Fugl-Meyer (mFugl-Meyer). Ainsi, nous avons postulé que l'utilisation du mRS n'était peut-être pas adéquate car ce score ne contient que sept grades et, par conséquent, que l'utilisation d'une échelle continue évaluant la motricité fine augmenterait le nombre de voxels éloquentes pour les fonctions motrices détectés sur la carte VLSM.

La carte VLSM de mFugl-Meyer a mis en évidence plus de régions motrices associées à un mauvais pronostic fonctionnel moteur que celle du mRS. Les zones éloquentes étaient en accord avec celles d'études précédentes (175–177) et correspondaient aux voies motrices principales. Après correction pour les comparaisons multiples, le nombre de voxels éloquentes était qualitativement plus important. De plus, nous avons démontré, sur l'échantillon de développement, que la localisation de l'IC était un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice à trois mois, au même titre que le NIHSS initial et l'âge. L'ajout de cette variable dans le modèle de prédiction améliorerait son AUC mais cette augmentation n'était pas significative. Ces résultats ont été, par la suite, confirmés sur une population indépendante de validation. Une explication possible est la valeur déjà élevée de l'AUC du modèle 1 pour l'échantillon de développement après validation interne (AUC=0,897) et pour l'échantillon de validation (AUC=0,844). Si l'AUC est déjà initialement très élevée, une nouvelle variable apporte une valeur ajoutée significative seulement si elle est fortement prédictive. Dans notre étude, le NIHSS et l'âge se suffisaient à eux-mêmes pour prédire l'évolution fonctionnelle motrice. Même si la localisation de l'IC était prédictive, son réel bénéfice clinique était

discutable. Ces résultats rejoignent ceux obtenus pour la prédiction du pronostic fonctionnel moteur évalué par le mRS, le NIHSS collecté entre 24 et 72 heures après l'IC était un fort facteur prédictif de l'évolution fonctionnelle motrice.

Comme la localisation de l'IC était un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle motrice mais que son apport réel était minime, nous avons supposé qu'une analyse plus fine des voies motrices affectées par l'IC pourraient apporter une précision supplémentaire à la prédiction. Nous nous sommes intéressé, dans un quatrième axe de travail, à l'analyse par DTI de l'intégrité du faisceau cortico-spinal (*corticospinal tract* en anglais, CST), un des deux faisceaux constituant la voie motrice volontaire descendante. Nous avons émis l'hypothèse qu'une analyse précoce de l'intégrité du faisceau cortico-spinal pourrait améliorer la prédiction de la récupération motrice à long terme (un an), indépendamment des variables cliniques usuelles : âge, sévérité initiale évaluée par le NIHSS et évaluation du déficit moteur initial par le mFugl-Meyer.

Chapitre 5 : Axe de travail 4 - Ratio du nombre de fibres initial et prédiction du pronostic moteur à long terme

2.5.1. Introduction

Dans le troisième axe de travail, nous avons construit une carte VLSM de mFugl-Meyer, qui était en accord avec de précédentes études ayant montré que l'intégrité du faisceau cortico-spinal (CST) était un déterminant du déficit moteur et de la récupération (175,190). Dans notre étude, la localisation de l'IC définie comme le nombre de voxels éloquentes était prédictive du mFugl-Meyer à trois mois. Néanmoins, sa valeur ajoutée n'était pas suffisante pour améliorer la prédiction. Pour étudier de façon plus fine l'intégrité du CST, la technique de DTI peut être utilisée (191) pour quantifier la diminution de la fraction d'anisotropie (FA), un biomarqueur de la directions des fibres motrices, à distance de l'IC ou bien la diminution du nombre de fibres composant le CST. Jusqu'ici ces deux variables ont été proposées comme indicateurs de la dégénérescence des fibres (dégénérescence wallérienne) (192,193). Dans les études précédentes, ces mesures ont été réalisées des semaines voire des mois après l'ictus (192,194) mais pas dans le cadre d'une prédiction précoce de la récupération motrice. L'hypothèse formulée dans ce quatrième axe de travail était qu'une analyse précoce du DTI pourrait fournir un facteur prédictif objectif et quantitatif de l'intégrité du CST mesurée à la phase chronique et du potentiel de récupération motrice. L'objectif de cet axe de travail était de tester la valeur ajoutée du DTI précoce par rapport aux variables reconnues et faciles à collecter, comme l'âge et les tests réalisés au chevet du patient évaluant le déficit moteur initial, pour améliorer la prédiction de la récupération motrice à long terme.

2.5.2. Matériels et méthodes

2.5.2.1. Population

Cette analyse a été effectuée sur les 230 premiers patients de la cohorte BBS dont 117 ont été évalués à un an après l'ictus (voir diagramme de flux de la population, *Figure 13*).

À un an après leur IC, les patients ont été évalués cliniquement en utilisant la même batterie de tests qu'à l'inclusion et à trois mois, y compris le Fugl-Meyer. Un examen IRM a aussi été réalisé, identique à celui effectué à l'inclusion.

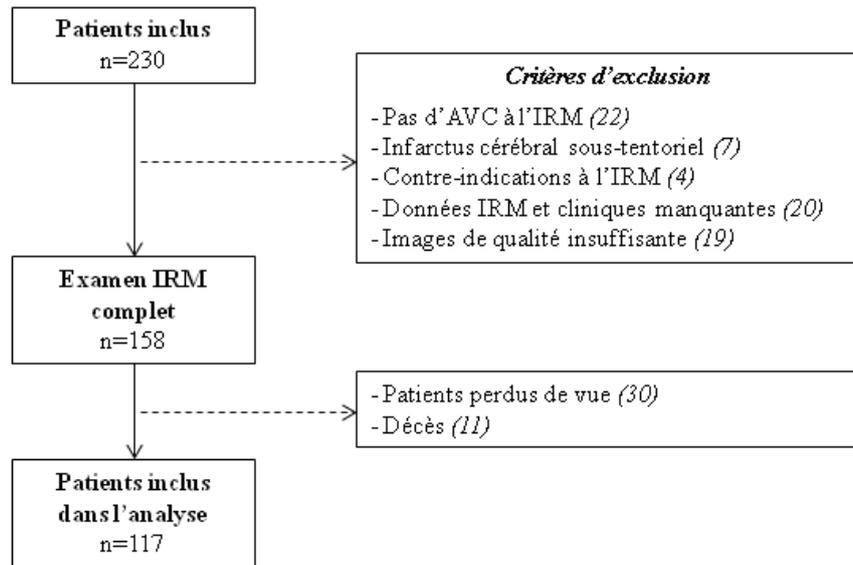


Figure 13 : Diagramme de flux de la population - Axe de travail 3

2.5.2.2. Évaluation clinique

La variable à prédire était la déficience motrice à un an évaluée par le domaine moteur du score Fugl-Meyer, nommé mFugl-Meyer. La récupération motrice était estimée en soustrayant le mFugl-Meyer initial (24h-72h) au mFugl-Meyer final (un an) (Δ mFugl-Meyer). Le suivi a été réalisé à un an (phase chronique) au moment où la récupération motrice a atteint un plateau (18).

Toutes les évaluations cliniques ont été effectuées par un neurologue assisté d'un ergothérapeute ou d'un kinésithérapeute pour le Fugl-Meyer, en aveugle des données IRM.

2.5.2.3. Données IRM

2.5.2.3.1. Protocole IRM

Le protocole IRM détaillé est disponible dans la *Partie 1 Chapitre 2*. En résumé, l'examen était réalisé à l'inclusion, entre 24 et 72 heures, et à un an après l'IC. Il incluait une séquence en tenseur de diffusion utilisant l'imagerie écho-planaire dont les paramètres sont : 40 coupes acquises en axial; temps de répétition, 1500 ms; temps d'écho, fixé au minimum; épaisseur de coupe, 3,5 mm; matrice, 160x160; champ de vue, 24cmx24cm; valeurs de b, 0 et 1000 s/mm²; nombre de directions non colinéaires, 16; temps d'acquisition, 4 minutes et 30 secondes.

2.5.2.3.2. Justification de l'analyse du DTI à la phase précoce

La dégénérescence wallérienne à distance de la lésion ischémique (typiquement dans le tronc cérébral) n'est pas supposée survenir dans les 72 premières heures après l'IC (195). Néanmoins, la FA à l'intérieur de la lésion diminue à partir de ce moment-là témoignant d'une atteinte du tissu (196). Nous avons supposé qu'une atteinte fonctionnelle précédant l'atteinte organique du faisceau se traduirait par une modification de la reconstruction du faisceau. Ainsi, en reconstruisant le faisceau cortico-spinal du cortex moteur primaire jusqu'au tronc cérébral, une baisse significative de la FA à l'intérieur d'un IC touchant le faisceau interromprait la reconstruction des fibres, même en l'absence de dégénérescence wallérienne. Ainsi, bien que le nombre de fibres « réel » n'est probablement pas encore significativement diminué ni visible en IRM dans les trois premiers jours, puisque la dégénérescence wallérienne n'a pas encore eu lieu, nous avons fait l'hypothèse que le nombre de fibres « virtuel » mesuré en DTI à la phase précoce pourrait être prédictif du nombre de fibres « réel » calculé au moment du suivi à un an, et pourrait donc aider à la prédiction précoce de la récupération motrice.

2.5.2.3.3. Analyse du DTI

2.5.2.3.3.1. Débruitage du DTI

La séquence DTI avait un faible rapport signal/bruit dû à une faible amplitude du signal reçu et à la présence de beaucoup de bruit, qui s'explique par l'utilisation de séquences ultra-rapides en écho-planaire. Pour augmenter ce rapport signal/bruit et donc améliorer la qualité des images et la fiabilité des paramètres de diffusivités calculés, nous avons utilisé un nouveau filtre de débruitage (197). Les distorsions induites par les courants de Foucault et les mouvements de la tête ont été corrigés en appliquant un recalage rigide de chaque image DWI (correspondant à une direction) sur l'image B0. Puis, l'ensemble des directions des gradients a été recalculé à partir de l'estimation des matrices de mouvement. Ces étapes de post-traitement ont été réalisées sur les séquences DTI acquises entre 24 et 72h et à la phase chronique et duraient environ 3 min par séquence.

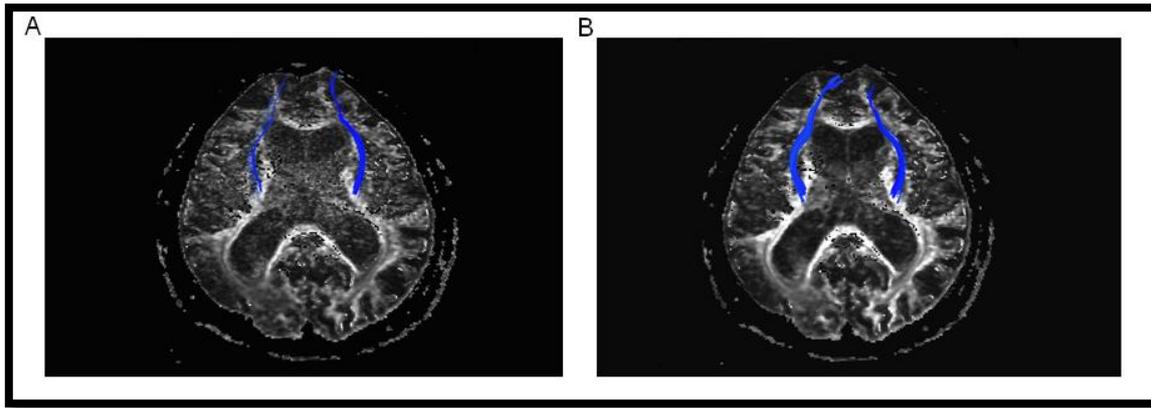


Figure 14 : Image DTI native (A) et image DTI après débruitage (B)

2.5.2.3.3.2. Segmentation de l'IC

La procédure appliquée est développée dans le *Chapitre 1*.

2.5.2.3.3.3. Tractographie

L'analyse de l'intégrité du CST a été effectuée en utilisant le logiciel Trackvis (<http://www.trackvis.org>).

Tout d'abord, la carte de FA était générée à partir du tenseur de diffusion. Puis, le CST était reconstitué entre deux régions d'intérêts (ROI) distales en utilisant une méthode de tractographie déterministe. La ROI de départ était dessinée au niveau du cortex moteur primaire (M1) et de la SB l'entourant, le sillon central servant de bordure postérieure. La ROI d'arrivée était dessinée au niveau des pédoncules cérébraux antérieurs. Ces ROI ont été positionnées de façon symétrique sur les cartes de FA couleur et sur l'image trace du DTI par un neuroradiologue expérimenté, en utilisant des repères faciles à identifier et validés dans la littérature (190,192) (*Figure 15*). Les fibres qui n'appartenaient pas au CST ont été exclues. La reconstruction de proche en proche du faisceau pyramidal était régie par deux paramètres consensuels de la littérature (190) : $FA \geq 0,2$ et $\text{angle} \geq 35^\circ$. Si l'un de ces deux paramètres n'était pas vérifié, la reconstruction était interrompue.

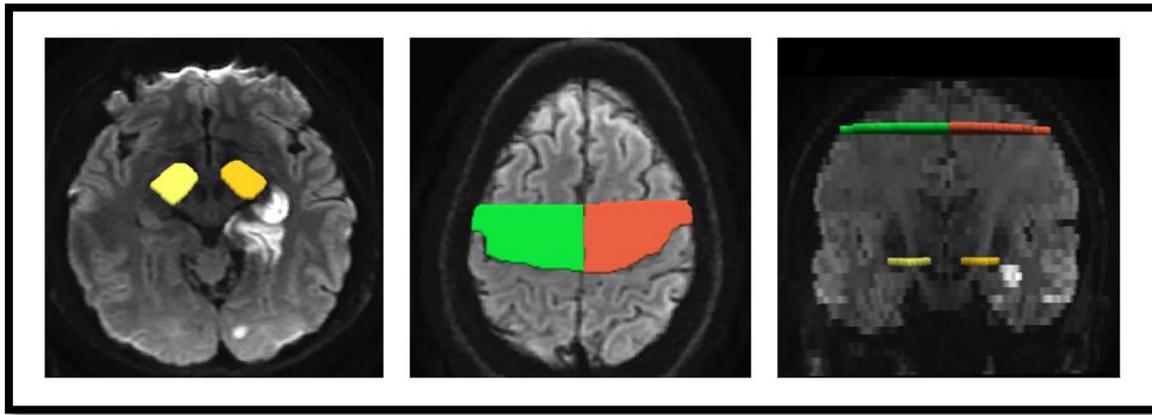


Figure 15 : Positionnement des régions d'intérêt de départ et d'arrivée

Le nombre total de fibres connectant les deux ROI du côté ipsilatéral à l'IC a été normalisé par le nombre de fibres du côté controlatéral, dans le but de s'affranchir des variabilités dues à l'âge ou à la présence d'altérations microstructurelles préalables à l'IC.

Le ratio du nombre de fibres initial, nommé iFNR, fait référence à l'analyse du DTI acquis entre 24 et 72 heures après l'IC. Le ratio du nombre de fibres final, nommé fFNR, fait référence à l'analyse du DTI à la phase chronique (un an).

2.5.2.4. Analyses statistiques

Tout d'abord, pour identifier si une mesure précoce du nombre de fibres pouvait être un marqueur de la dégénérescence wallérienne à la phase chronique, nous avons calculé la corrélation entre l'iFNR et le fFNR en appliquant la corrélation de Spearman (leur distribution n'était pas normale).

Ensuite, nous avons testé la capacité de l'iFNR à prédire la récupération motrice par rapport aux autres facteurs prédictifs. Nous sommes partis du principe que les premiers tests effectués pour prédire la récupération motrice étaient ceux réalisés au chevet du patient, comme le Fugl-Meyer. Nous avons donc, dans un premier temps, calculé la variance (R^2) expliquée par le mFugl-Meyer initial pour prédire la récupération c'est-à-dire le Δ mFugl-Meyer. De cette étape, nous avons identifié une sous-population, constituée de patients ayant une atteinte motrice initiale sévère définie par mFugl-Meyer <50 , dont la récupération motrice à un an était prédite de manière assez aléatoire par le mFugl-Meyer initial. Ainsi, une deuxième régression linéaire a été effectuée sur cette sous-population pour tester si l'iFNR expliquait plus de variance que le mFugl-Meyer initial pour prédire la récupération motrice à un an, ceci en comparant les R^2 des deux variables.

Enfin, la valeur ajoutée de l'iFNR comparée aux autres facteurs prédictifs, le mFugl-Meyer initial, l'âge et le volume de l'IC, a été évaluée dans un modèle de régression logistique ordinaire multivariée sur toute la population. La variable à prédire était le mFugl-Meyer à un an qui a été divisé en trois catégories selon des seuils précédemment décrits (189) : « déficit sévère » pour mFugl-Meyer <50, « déficit marqué » pour $50 \leq \text{mFugl-Meyer} \leq 84$ et « déficit léger à modéré » pour mFugl-Meyer >84. Le premier modèle (modèle 1) incluait le mFugl-Meyer initial, l'âge et le volume de l'IC comme variables indépendantes. Le deuxième modèle (modèle 2) incluait les variables précédentes plus l'iFNR. La valeur ajoutée de l'iFNR a été évaluée en comparant la précision de prédiction des deux modèles grâce à une analyse par déviance. Dans une analyse complémentaire, ces deux modèles ont été reconstruits pour prédire le mFugl-Meyer à un an mais en remplaçant le mFugl-Meyer initial par l'ensemble des sous-scores moteurs du NIHSS (items 5a, 5b, 6a, 6b), appelé mNIHSS. En effet, en routine clinique, il est plus aisé et plus rapide pendant la phase aigüe de tester les capacités motrices du patient avec les sous-scores moteurs du NIHSS.

Ces analyses statistiques ont été réalisées par deux membres de l'équipe en utilisant le logiciel R (Version 3.0.1) et le logiciel GraphPad Prism version 6.0 avec une erreur de type I fixée à $\alpha=0,05$.

2.5.3. Résultats

2.5.3.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des 117 patients constituant la population étudiée dans cette analyse sont détaillées dans la *Table 26*.

Données démographiques	
Âge, années	67 (29-87)
Genre, % d'hommes	67,5
Données cliniques	
NIHSS initial	4 (1-25)
NIHSS initial : sous-scores moteurs (5a, 5b, 6a, 6b)	0 (0-8)
mFugl-Meyer initial	88 (0-100)
mFugl-Meyer à 1 an	97 (6-100)
mRS à 1 an	1 (0-5)
Données d'imagerie	
Côté atteint, % IC touchant l'hémisphère gauche	47,9
Volume, cm ³	13,7 (0,1-309,4)
iFNR	0,76 (0,00-2,89)
fFNR à 1 an	0,92 (0,00-2,70)

Les valeurs sont données par médiane (minimum-maximum).

Table 26 : Caractéristiques de la population (n=117)

2.5.3.2. Relation entre iFNR et fFNR

L'iFNR mesuré entre 24 et 72 heures après l'IC était fortement corrélé au fFNR mesuré à la phase chronique (un an) ($r=0,70$; $p < 0,0001$). Ces résultats suggèrent donc que l'iFNR pourrait être un marqueur précoce de l'intégrité du faisceau cortico-spinal à la phase chronique (un an).

2.5.3.3. Prédiction de la récupération motrice par la sévérité initiale

À partir de la sévérité initiale (mFugl-Meyer initial), nous avons calculé le potentiel de récupération comme étant la valeur maximale du mFugl-Meyer (mFugl-Meyer=100) moins le mFugl-Meyer initial (198). En prenant en compte toute la population, la sévérité initiale et, par conséquent, le potentiel de récupération étaient faiblement corrélés à la récupération motrice (Δ mFugl-Meyer) ($R^2=0,35$; $p < 0,001$, $n=117$; *Figure 16-A*). Les résidus (différence entre la récupération observée et la récupération prédite par le modèle de régression linéaire) montraient une importante dispersion (hétéroscédasticité) et plus particulièrement pour les patients initialement très déficitaires définis par mFugl-Meyer < 50 et ayant donc un potentiel de récupération > 50 (*Figure 16-B*).

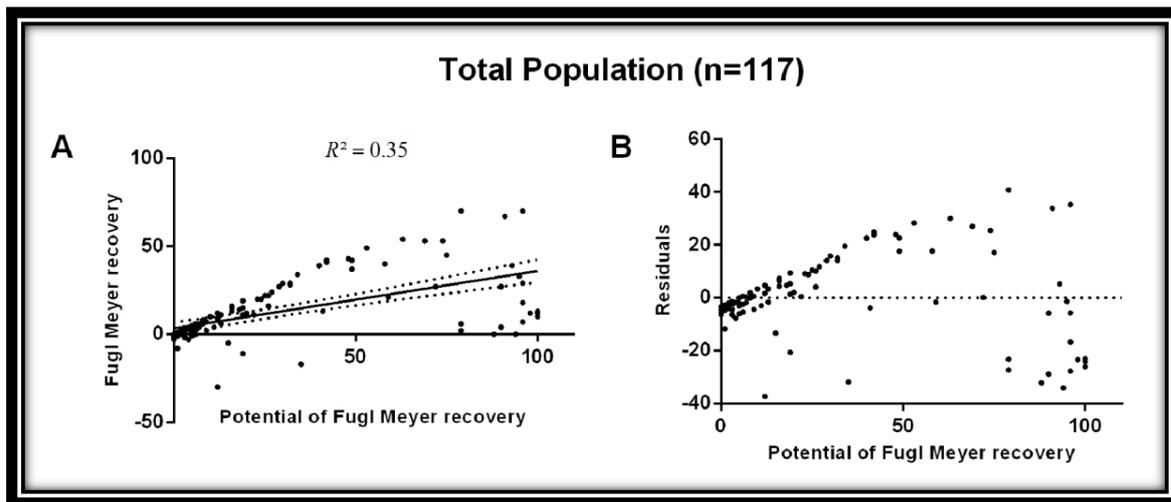


Figure 16 : Relation entre la sévérité initiale et la récupération motrice sur toute la population

Pour pouvoir affirmer que la récupération était très variable chez les patients sévères, nous avons réitéré la régression en excluant ces patients ($n=26$). L'adéquation de ce nouveau modèle était satisfaisante ($R^2=0,65$; $p < 0,0001$; $n=91$; *Figure 17-A*) et les résidus étaient concentrés autour de zéro (*Figure 17-B*).

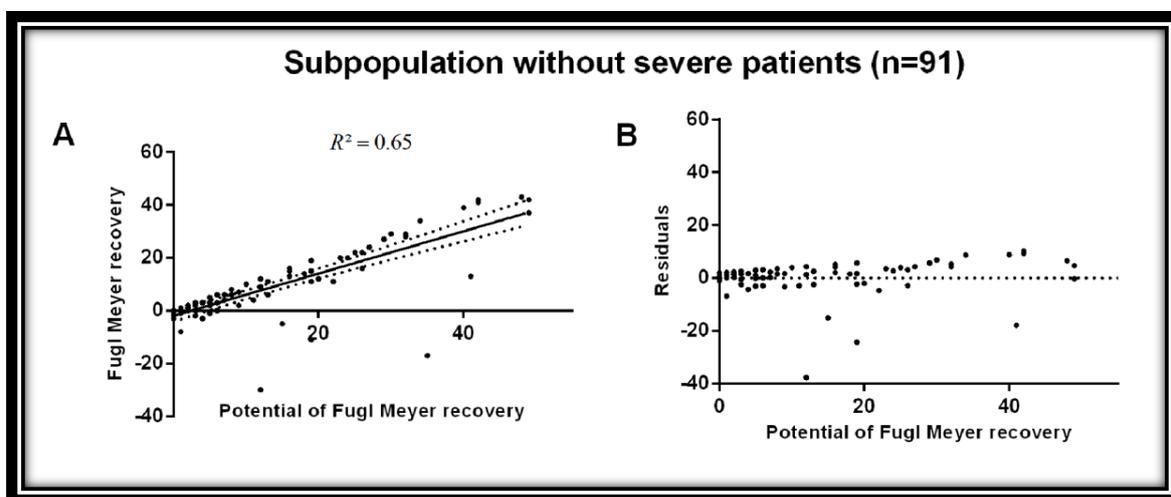


Figure 17 : Relation entre la sévérité initiale et la récupération motrice sur la sous-population de patients avec déficit léger à modéré

Le modèle de régression linéaire sans les patients sévères montrait que les patients restants, c'est-à-dire avec un déficit moteur léger à modéré, récupéraient environ 73% de leur potentiel maximal (*Figure 17-A*). Ainsi, le mFugl-Meyer initial apportait une forte estimation de la récupération motrice, excepté pour la sous-population de patients ayant un déficit

moteur initial élevé défini par mFugl-Meyer <50 pour laquelle il existait une grande variabilité de récupération selon les patients.

2.5.3.4. Valeur ajoutée pronostique de l'iFNR comparé au mFugl-Meyer initial

Nous avons testé la capacité de l'iFNR à prédire la récupération motrice où le mFugl-Meyer initial échouait c'est-à-dire pour la sous-population de patients ayant un mFugl-Meyer <50. Tandis que le mFugl-Meyer initial n'était pas corrélé avec la récupération motrice pour ces patients sévères ($R^2=0,13$; p =non significatif; *Figure 18 courbe en rouge*), l'iFNR était fortement corrélé avec la récupération motrice ($R^2=0,56$; $p < 0,0001$; *Figure 18 courbe en noir*).

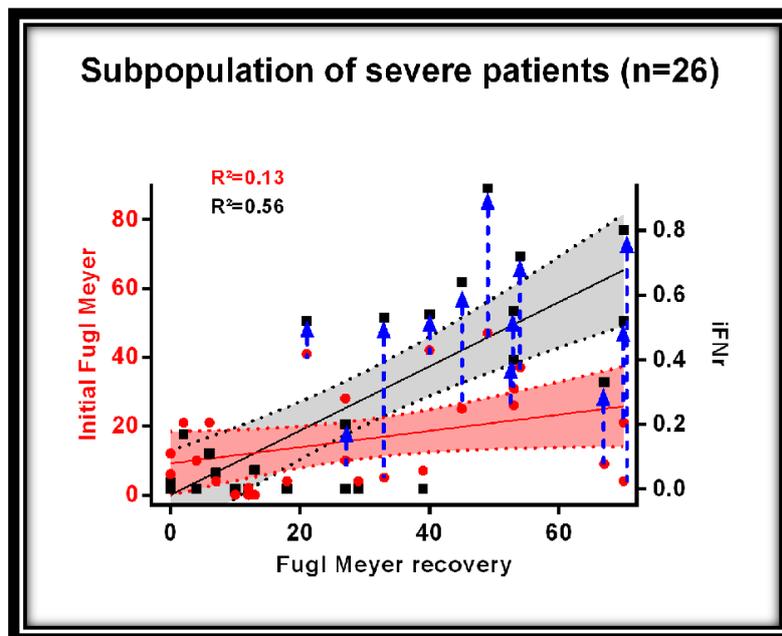


Figure 18 : Relation entre récupération motrice, iFNR et sévérité initiale

Certains patients avaient un faible mFugl-Meyer initial et un faible iFNR et ne récupéraient pas (*Figure 18 et Figure 19*).

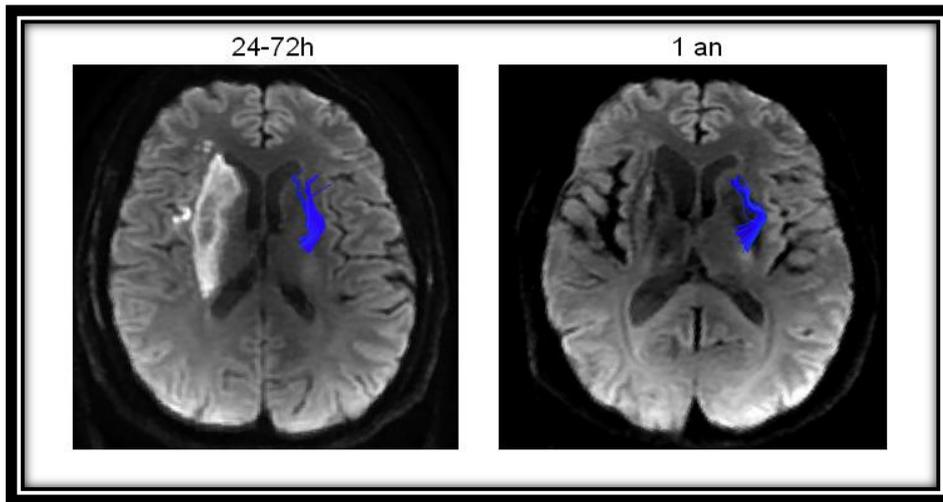


Figure 19 : Superposition de la reconstruction du faisceau cortico-spinal sur l'image de diffusion débruitée - Patient âgé de 69 ans avec : un IC droit de 25 cm^3 , un mFugl-Meyer initial égal à 12, un iFNR égal à 0, un fFNR restant à 0 et un mFugl-Meyer final à 12 => *Pas de récupération*

D'autre part, des patients présentant un faible mFugl-Meyer initial mais pour lesquels des fibres du faisceau avaient été préservées selon l'iFNR récupéraient de façon considérable (*Figure 18* et *Figure 20*). Cet écart entre mFugl-Meyer initial et iFNR est mis en évidence par les flèches bleues sur la *Figure 18*.

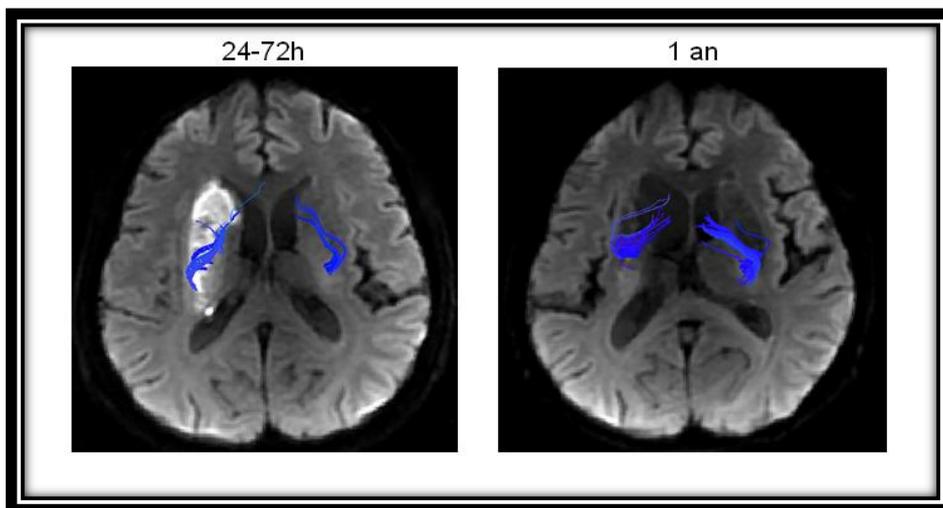


Figure 20 : Superposition de la reconstruction du faisceau cortico-spinal sur l'image de diffusion débruitée - Patient âgé de 84 ans avec : un IC droit de 21 cm^3 , un mFugl-Meyer initial égal à 26, un iFNR égal à 0,4, un fFNR égal à 0,52 et un mFugl-Meyer final égal à 79 => *Récupération considérable (53 points)*

2.5.3.5. Valeur ajoutée de l'iFNR comparé aux autres facteurs prédictifs

En analyse multivariée réalisée avec un modèle de régression logistique ordinaire sur toute la population (n=117), le mFugl-Meyer initial était le meilleur facteur prédictif du modèle 1. Un mFugl-Meyer initial élevé était associé avec une meilleure récupération motrice ($\beta=0,083$; 95% CI=0,059 à 0,115; $p < 0,001$; *Table 27*). Quand l'iFNR était ajouté dans le modèle (modèle 2), la précision de la prédiction était significativement améliorée par rapport au modèle 1 ($p=0,026$). Un iFNR élevé était associé avec une meilleure récupération motrice ($\beta=2,601$; 95% CI=0,304 à 5,110; $p=0,031$; *Table 27*). Ces résultats sur la population entière reflétaient probablement la contribution des patients sévères mis en évidence auparavant.

	Facteurs prédictifs	β	95% CI	Z	p
Modèle 1	mFugl-Meyer initial [†]	0,083	[0,059; 0,115]	5,947	<0,001
	Âge	-0,024	[-0,075; 0,023]	-0,982	0,326
	Volume	-0,004	[-0,017; 0,007]	-0,687	0,492
Modèle 2	mFugl-Meyer initial [†]	0,074	[0,048; 0,107]	5,035	<0,001
	Âge	-0,010	[-0,061; 0,038]	-0,406	0,685
	Volume	-0,002	[-0,015; 0,011]	-0,246	0,806
	iFNR [*]	2,601	[0,304; 5,110]	2,157	0,031

* et [†] indiquent respectivement une différence significative à $p \leq 0,05$ et $p \leq 0,001$

Table 27 : Régression logistique ordinaire : facteurs prédictifs d'une bonne récupération motrice (n=117)

	Facteurs prédictifs	β	95% CI	Z	p
Modèle 1	mNIHSS initial [†]	-0,724	[-0,980; -0,505]	-6,029	<0,001
	Âge	-0,025	[-0,070; 0,017]	-1,124	0,261
	Volume	-0,007	[-0,018; 0,004]	-1,221	0,222
Modèle 2	mNIHSS initial [†]	-0,566	[-0,828; -0,337]	-4,570	<0,001
	Âge	-0,013	[-0,058; 0,031]	-0,555	0,579
	Volume	-0,005	[-0,017; 0,007]	-0,778	0,437
	iFNR [*]	2,966	[1,012; 5,115]	2,874	0,004

* et [†] indiquent respectivement une différence significative à $p \leq 0,05$ et $p \leq 0,001$

Table 28 : Régression logistique ordinaire : facteurs prédictifs d'une bonne récupération motrice (n=117) incluant le mNIHSS initial

Des résultats similaires ont été obtenus en reconstruisant les modèles en remplaçant le mFugl-Meyer initial par l'ensemble des sous-scores moteurs du NIHSS (mNIHSS). L'ajout de l'iFNR améliorait significativement la précision de la prédiction ($p=0,0026$) (*Table 28*).

2.5.4. Discussion

L'hypothèse formulée dans ce quatrième axe de travail était qu'une analyse précoce du DTI pourrait fournir un facteur prédictif objectif et quantitatif de l'intégrité du faisceau cortico-spinal (CST), comme mesuré à la phase chronique et du potentiel de récupération motrice. L'objectif était de tester la valeur ajoutée du DTI précoce par rapport aux variables reconnues et faciles à collecter, comme l'âge et les tests réalisés au chevet du patient évaluant le déficit moteur initial (Fugl-Meyer et NIHSS) pour améliorer la prédiction de la récupération motrice à long terme.

Le ratio du nombre de fibres initial (iFNR) mesuré par le DTI entre 24 et 72 heures après l'IC était un marqueur précoce de la dégénérescence des fibres du CST observée à la phase chronique. Ce biomarqueur apportait une valeur ajoutée significative dans la prédiction de la récupération motrice à long terme par rapport à l'âge et au volume. Ceci était particulièrement pertinent pour la sous-population, constituée de patients ayant un déficit moteur initial sévère, pour laquelle il existait une grande variabilité de récupération selon les patients.

Une diminution de l'iFNR est supposée refléter la dégénérescence wallérienne du faisceau cortico-spinal mais il est difficile de proposer une interprétation physiopathologique précise seulement quelques heures après l'IC. En effet, la dégénérescence wallérienne se manifeste assez tardivement et n'est probablement pas encore présente entre 24 et 72 heures. L'hypersignal T2 le long du faisceau atteint est en effet visible seulement quelques semaines voire quelques mois après l'IC (199) et la diminution de la FA le long du faisceau à distance de l'IC est significative à 30 jours mais ne l'est pas encore à trois jours après l'ictus (195). Il existe deux explications possibles pour justifier notre mesure de la diminution du nombre de fibres à une phase aussi précoce. La première est que l'iFNR reflèterait le début des signes de la réelle dégradation histologique des fibres qui peut commencer plus ou moins dès la phase aiguë en fonction de la sévérité initiale de l'IC (200). En effet, des signes histologiques de dégénérescence wallérienne avaient été détectés dans le tronc cérébral dès deux jours après l'IC dans une étude expérimentale sur le rat (201). Chez l'Homme, une réduction significative de l'ADC dans les pédoncules cérébraux en aval des IC sévères a été rapportée en IRM dont

l'acquisition avait été réalisée seulement 12 heures après l'ictus (202), et des signes précoces de dégénérescence wallérienne ont aussi été observés en DTI (193,203). La deuxième explication serait que même si la destruction physique des fibres n'est pas encore évidente histologiquement, la réduction de FA dans un IC situé le long du CST pourrait interrompre la reconstruction des fibres à son niveau. Les valeurs de FA dans les IC diminuent progressivement, principalement après 24 heures (délai moyen de l'IRM dans notre population égal à 58 heures), bien qu'elles puissent être élevées à la phase hyperaigüe (<6 heures) (196,204). La sévérité de l'œdème cytotoxique et la réduction de FA associée pourraient illustrer l'atteinte au niveau de l'IC et déterminer si des fibres peuvent être reconstruites au travers d'un IC situé le long du CST (*Figure 19* et *Figure 20*), et donc si ces fibres dégèneront ou pas. Ceci pour finalement en déduire le potentiel de récupération des fonctions motrices chez un patient. Une étude complémentaire sur les corrélations histologiques spécifiques de l'iFNR est cependant nécessaire, même s'il est clairement associé au degré d'atteinte du CST à la phase chronique (un an).

Récemment, Feng *et al.* (205) ont introduit un paramètre de mesure appelé « *weighted CST lesion load (wCST-LL)* » pour fournir une quantification précoce de l'intégrité du CST, comme notre iFNR. Le wCST-LL consistait à quantifier le nombre de voxels de l'IC qui touchent un CST standardisé qui a été construit à partir d'un groupe de témoins sains (205,206). Bien que cette approche soit très intéressante et robuste, elle nécessite de normaliser l'image de diffusion du patient dans l'espace standardisé du faisceau cortico-spinal construit, ce qui nécessite de se confronter au challenge de la normalisation des lésions cérébrales. En revanche, l'iFNR pourrait être calculé en routine clinique avec un minimum de post-traitement du DTI, séquence qui peut être acquise dans un temps acceptable (4 minutes et 30 secondes); la procédure de débruitage (197) très rapide étant à la disposition de tous pour améliorer le rapport signal/bruit si nécessaire. De plus, le recoupement entre l'IC et le faisceau cortico-spinal standardisé conduisant au wCST-LL pourrait ne pas toujours correspondre à la dégénérescence réelle des fibres puisqu'il ne tient pas compte de la présence de fibres préservées, ce qui pourrait potentiellement être mieux identifié par l'iFNR. Une comparaison de ces deux variables est nécessaire pour répondre plus spécifiquement à cette question. L'iFNR a, néanmoins, ses propres limites. Des altérations de l'hémisphère controlatéral peuvent fausser le ratio calculé chez certains patients mais nous avons fait le choix d'utiliser un ratio pour réduire la variabilité interindividuelle et la variabilité entre les examens. L'œdème qui est maximal durant la première semaine (207) peut aussi altérer la reconstruction du faisceau cortico-spinal dans le cas de larges IC induisant un effet de masse

sur le faisceau qui est, néanmoins, intact et qui le restera à la phase chronique. Ces facteurs de confusion pourraient contribuer à la corrélation imparfaite entre le vrai fFNR calculé à un an et l'iFNR calculé entre 24 et 72 heures. Cependant, nous considérons que ce ratio est un paramètre réaliste caractérisant la dégénérescence wallérienne grâce à sa capacité de prédiction de la récupération motrice.

Les stratégies récentes mises en place pour évaluer la récupération motrice recommandent l'identification de sous-populations de patients en combinant différents facteurs prédictifs plutôt que de les considérer chacun de manière isolée (205,208). En accord avec ces stratégies (205,208) et avec de précédentes études (198), nous avons montré que la plupart des patients récupérait environ 70% de leur déficit initial. Cela signifie que, dans un premier temps, une évaluation clinique, incluant par exemple le Fugl-Meyer, réalisée au chevet du patient peut déjà apporter une indication assez précise du potentiel de récupération motrice, et dans ce contexte, le DTI pourrait être réservé à la sous-population constituée de patients ayant un déficit moteur initial élevé pour laquelle des incertitudes quant à la prédiction par le mFugl-Meyer initial persistent, dues à une grande variabilité de récupération chez ces patients. Pour ces patients sévères, il existait deux groupes distincts : (i) un groupe de patients qui ne récupéraient pas et pour lesquels le mFugl-Meyer et l'iFNR étaient concordants et avaient chacun une valeur faible; ii) un groupe de patients qui récupéraient de manière considérable pour lesquels des fibres avaient été préservées (iFNR plus élevé) malgré un score de mFugl-Meyer bas. Il existait un groupe intermédiaire de patients, pour lesquels la récupération était difficile à prédire de manière précise (légère récupération malgré de faibles valeurs d'iFNR et de mFugl-Meyer). Cela pourrait s'expliquer par une contribution des voies motrices accessoires, comme les faisceaux rubro-spinal (rôle de modulateur du tonus musculaire) et réticulo-spinal (rôle dans le contrôle de la locomotion automatique et de la modulation du tonus accompagnant les mouvements respiratoires et la toux) (192) ou par une réorganisation des réseaux neuronaux (209). Des algorithmes plus complexes incluant la stimulation magnétique transcrânienne pourraient être utiles pour affiner la modélisation du pronostic (208).

Notre étude a des limites. Bien que la taille de l'échantillon initial fût relativement conséquente, peu de patients avaient un déficit moteur initial sévère. Une validation des résultats sur un plus grand nombre de patients sévères sera nécessaire. Nous avons utilisé une séquence de diffusion adaptée pour la clinique (durée courte) et réalisée de la tractographie déterministe à partir de ces images. Une acquisition plus longue comprenant plus de directions et l'utilisation de méthodes d'analyse plus avancées comme la tractographie

probabiliste pourraient être utiles, en particulier pour reconstruire les fibres du CST au niveau du croisement avec les fibres du faisceau longitudinal supérieur (210). Enfin, la reproductibilité de ces mesures n'a pas été formellement évaluée mais le positionnement des ROI était simple nécessitant peu d'entraînement et a été réalisé par un neuroradiologue expérimenté.

Malgré ces limitations, nous avons identifié une stratégie applicable en routine clinique, avant la sortie de l'hôpital du patient, qui semble améliorer significativement la prédiction de la récupération motrice. Cette stratégie pourrait aider à optimiser la prise en charge du patient lors de la détermination d'objectifs réalistes de récupération, de l'orientation des patients vers un centre de rééducation spécialisé adapté à leur déficit, du calcul de la durée de rééducation. Par ailleurs, l'utilisation de l'iFNR pour créer des groupes homogènes de patients lors de leur inclusion dans des essais cliniques sur des traitements neuroprotecteurs ou neurorégénératifs pourrait augmenter la puissance statistique et accélérer la découverte et la validation de l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques.

**CONCLUSION
&
PERSPECTIVES**

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressé au rôle de la localisation de la lésion dans la prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive chez des patients victimes d'un infarctus cérébral. Nous avons formulé l'hypothèse qu'une localisation très précise de l'IC c'est-à-dire définie à l'échelle du voxel pouvait être un facteur prédictif de ces deux pronostics et ce indépendamment des variables cliniques (âge et sévérité initiale définie par le NIHSS) et d'imagerie (volume) consensuelles.

Nous avons, tout d'abord, créé cette variable de localisation fine en construisant des cartes VLSM pour le mRS, la MOCA et le domaine moteur du Fugl-Meyer, à trois mois après l'ictus. De ces cartes, pour chaque patient, nous avons extrait le nombre de voxels éloquentes présents dans la lésion. Cette variable caractérisait notre localisation fine définie à l'échelle du voxel.

Nous avons, par la suite, démontré que la localisation de l'IC était le meilleur facteur prédictif de l'atteinte cognitive globale évaluée par la MoCA à trois mois sur l'échantillon de développement mais aussi sur un échantillon indépendant de validation. Ces résultats restaient significatifs quand les items « Dénomination » et « Langage » de la MoCA, considérée comme un score phasique, étaient exclus montrant que la localisation de l'IC prédisait des troubles du langage (parole et compréhension) mais aussi une atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire. **Ces résultats ont fait l'objet d'un article soumis à la revue *Stroke* et accepté.**

En revanche, la localisation de l'IC n'apportait pas de valeur ajoutée dans la prédiction de l'évolution fonctionnelle motrice, évaluée par le mRS ou par le mFugl-Meyer à trois mois après l'IC. Elle était, néanmoins, un facteur prédictif indépendant du mFugl-Meyer à trois mois. Mais son apport dans la prédiction était limité, cette dernière étant majoritairement expliquée par la sévérité initiale évaluée par le NIHSS. Le NIHSS était de loin le meilleur facteur prédictif du pronostic fonctionnel moteur. Au vu de ces résultats, il semblerait que les variables cliniques suffisent à prédire de manière assez précise l'évolution fonctionnelle motrice. Néanmoins, nous avons identifié une sous-population pour laquelle la sévérité initiale, définie par le mFugl-Meyer initial, ne permettait pas de prédire la récupération motrice; il s'agissait des patients avec un déficit moteur initial sévère (mFugl-Meyer <50) pour lesquels il existait une grande variabilité de récupération. En revanche, pour cette sous-population une imagerie précoce en DTI de l'intégrité du faisceau cortico-spinal, apportait une valeur ajoutée significative à la prédiction de la récupération. En effet, le ratio du nombre de fibres initial, iFNR, était un marqueur précoce de la dégénérescence wallérienne observée à la phase chronique (un an) et prédisait significativement la récupération motrice. Nous avons

identifié deux groupes de patients : le premier était constitué de patients avec un faible mFugl-Meyer initial et un faible iFNR, ces patients ne récupéraient pas; le deuxième était constitué de patients avec un faible mFugl-Meyer initial et un iFNR plus élevé, des fibres du CST avaient été préservées chez ces patients et ils récupéraient de manière considérable. **Ces résultats ont fait l'objet d'un article soumis à la revue *Stroke* et est actuellement en deuxième révision.**

En résumé, la localisation de l'IC est apparue dans notre travail comme un facteur prédictif important de l'atteinte cognitive globale dans la population générale et de la récupération motrice chez les patients ayant un déficit moteur initial sévère pour lesquels l'IC affectait le faisceau cortico-spinal et compromettait son intégrité.

Ainsi, nous avons montré l'importance de l'imagerie, en sus de la clinique, pour améliorer significativement la prédiction de l'évolution clinique d'un patient après un infarctus cérébral.

Pour encore affiner la prédiction des troubles cognitifs à trois mois, chaque item (visuospatial/exécutif, dénomination, attention, langage, abstraction, rappel, orientation) de la MoCA sera analysé séparément pour prédire spécifiquement les troubles observés chez un patient. L'objectif est de pouvoir fournir dès la phase précoce des informations très précises sur le pronostic cognitif d'un patient pour l'orienter vers une rééducation cognitive adaptée.

Concernant le pronostic fonctionnel moteur, les résultats sur la sous-population devront être confirmés sur un plus grand échantillon, si possible indépendant.

Nous avons discuté dans la *Partie 1 Chapitre 1* de l'importance de l'état du parenchyme sur lequel survenait l'IC. En effet, de manière non exhaustive, les hypersignaux de la substance blanche, les micro-saignements, l'atrophie, les infarctus lacunaires silencieux ont un impact sur le déclin fonctionnel moteur et le déclin cognitif dans la population générale et auraient donc une influence sur le pronostic après un IC. Ces variables seront intégrées dans des analyses incluant les variables étudiant la lésion, ceci dans le but d'affiner le plus possible la prédiction des évolutions fonctionnelle motrice et cognitive.

L'objectif final de ces travaux est de pouvoir fournir aux cliniciens, neurologues et neuroradiologues, un panel de modèles statistiques, regroupés sous forme d'un logiciel, qui permettent de prédire à la phase précoce les évolutions fonctionnelle motrice et cognitive (global et spécifique). Nous avons l'espoir que ces travaux puissent être utiles en routine clinique pour informer le patient et sa famille, orienter le patient vers le centre de rééducation

adapté à son déficit, mettre au point des objectifs réalistes de récupération et calculer la durée de la rééducation (physique et/ou cognitive).

BIBLIOGRAPHIE

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 27 janv 2015;131(4):e29-322.
3. Les chiffres clés de l'AVC - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cité 19 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke J Cereb Circ.* juin 2009;40(6):2276-93.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 14 déc 1995;333(24):1581-7.
6. Campbell BCV, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke J Cereb Circ.* août 2015;46(8):2341-6.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 25 sept 2008;359(13):1317-29.
8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):11-20.
9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1019-30.
10. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1009-18.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 11 juin 2015;372(24):2285-95.

12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
13. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. août 2009;8(8):741-54.
14. Chen C, Leys D, Esquenazi A. The interaction between neuropsychological and motor deficits in patients after stroke. *Neurology*. 15 janv 2013;80(3 Suppl 2):S27-34.
15. Chevreur K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. juill 2013;20(7):1094-100.
16. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2010;41(10):2402-48.
17. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke J Cereb Circ*. août 2009;40(8):2805-11.
18. Verheyden G, Nieuwboer A, De Wit L, Thijs V, Dobbelaere J, Devos H, et al. Time course of trunk, arm, leg, and functional recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. avr 2008;22(2):173-9.
19. Meyer S, Verheyden G, Brinkmann N, Dejaeger E, De Weerd W, Feys H, et al. Functional and motor outcome 5 years after stroke is equivalent to outcome at 2 months: follow-up of the collaborative evaluation of rehabilitation in stroke across Europe. *Stroke J Cereb Circ*. juin 2015;46(6):1613-9.
20. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 4 juin 2015;
21. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc*. avr 2002;50(4):700-6.
22. Ankolekar S, Renton C, Sare G, Ellender S, Sprigg N, Wardlaw JM, et al. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from « efficacy of nitric oxide in stroke » trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. août 2014;23(7):1821-9.
23. Rajan KB, Aggarwal NT, Wilson RS, Everson-Rose SA, Evans DA. Association of cognitive functioning, incident stroke, and mortality in older adults. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2014;45(9):2563-7.

24. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA*. 7 juill 2015;314(1):41-51.
25. Yelnik A-P, Schnitzler A, Pradat-Diehl P, Sengler J, Devailly J-P, Dehail P, et al. Physical and rehabilitation medicine (PRM) care pathways: « stroke patients ». *Ann Phys Rehabil Med*. nov 2011;54(8):506-18.
26. Pelissier J. The management of stroke patients. Conference of experts with a public hearing. Mulhouse (France), 22 October 2008. *Ann Phys Rehabil Med*. mars 2010;53(2):124-47.
27. Heiss W-D, Kidwell CS. Imaging for prediction of functional outcome and assessment of recovery in ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. avr 2014;45(4):1195-201.
28. Young FB, Lees KR, Weir CJ, GAIN International Trial Steering Committee and Investigators. Improving trial power through use of prognosis-adjusted end points. *Stroke J Cereb Circ*. mars 2005;36(3):597-601.
29. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke J Cereb Circ*. août 1999;30(8):1538-41.
30. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH, Ket JCF, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2011;42(5):1482-8.
31. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke J Cereb Circ*. mai 1988;19(5):604-7.
32. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. juill 2006;5(7):603-12.
33. Kwakkel G, Veerbeek JM, Harmeling-van der Wel BC, van Wegen E, Kollen BJ, Early Prediction of functional Outcome after Stroke (EPOS) Investigators. Diagnostic accuracy of the Barthel Index for measuring activities of daily living outcome after ischemic hemispheric stroke: does early poststroke timing of assessment matter? *Stroke J Cereb Circ*. févr 2011;42(2):342-6.
34. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
35. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair*. sept 2002;16(3):232-40.
36. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. avr 2005;53(4):695-9.

37. Horstmann S, Rizos T, Rauch G, Arden C, Veltkamp R. Feasibility of the Montreal Cognitive Assessment in acute stroke patients. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* nov 2014;21(11):1387-93.
38. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2014;45(10):3008-18.
39. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC, German Stroke Study Collaboration. 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 J Cereb Circ.* janv 2004;35(1):158-62.
40. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PMW, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke J Cereb Circ.* juin 2008;39(6):1821-6.
41. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology.* 1 janv 2013;80(1):21-8.
42. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007;23(5-6):408-16.
43. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* sept 2010;9(9):895-905.
44. Cumming TB, Blomstrand C, Bernhardt J, Linden T. The NIH stroke scale can establish cognitive function after stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010;30(1):7-14.
45. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. *NINDS tPA Stroke Trial Investigators.* *Stroke J Cereb Circ.* nov 1999;30(11):2347-54.
46. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 13 juill 1999;53(1):126-31.
47. Lees R, Lua J, Melling E, Miao Y, Tan J, Quinn TJ. Cog-4 has limited diagnostic test accuracy and validity for cognitive assessment in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* juill 2014;23(6):1604-10.
48. Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, Hommel M. Predicting cognitive dysfunctioning in nondemented patients early after stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010;29(5):415-23.
49. Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2008;79(5):530-4.

50. Mok VCT, Wong A, Lam WWM, Fan YH, Tang WK, Kwok T, et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2004;75(4):560-6.
51. Oppenheim C, Naggara O, Arquizan C, Brami-Zylberberg F, Mas J-L, Meder J-F, et al. [MRI of acute ischemic stroke]. *J Radiol*. sept 2005;86(9 Pt 2):1069-78.
52. Naggara O, Létourneau-Guillon L, Mellerio C, Belair M, Pruvo J-P, Leclerc X, et al. [Diffusion-weighted MR imaging of the brain]. *J Radiol*. mars 2010;91(3 Pt 2):329-49; quiz 350-1.
53. Escuret E. [Cerebral ischemic cascade]. *Ann Fr Anesthésie Rèanimation*. 1995;14(1):103-13.
54. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke J Cereb Circ*. nov 2003;34(11):2729-35.
55. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Matalgna F, Peeters A, Oppenheim C, et al. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2001;32(5):1147-53.
56. Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, Smith A, Duprez T, Marsault C, et al. Is there an apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke J Cereb Circ*. nov 2001;32(11):2486-91.
57. Labeyrie M-A, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas J-L, Meder J-F, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke J Cereb Circ*. nov 2012;43(11):2986-91.
58. Campbell BCV, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. janv 2012;32(1):50-6.
59. Yang Q, Tress BM, Barber PA, Desmond PM, Darby DG, Gerraty RP, et al. Serial study of apparent diffusion coefficient and anisotropy in patients with acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. nov 1999;30(11):2382-90.
60. Nagesh V, Welch KM, Windham JP, Patel S, Levine SR, Hearshen D, et al. Time course of ADCw changes in ischemic stroke: beyond the human eye! *Stroke J Cereb Circ*. sept 1998;29(9):1778-82.
61. Tourdias T, Dousset V, Sibon I, Pele E, Menegon P, Asselineau J, et al. Magnetization transfer imaging shows tissue abnormalities in the reversible penumbra. *Stroke J Cereb Circ*. déc 2007;38(12):3165-71.
62. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: realizing radiology's future. *Radiology*. juin 2003;227(3):633-8.

63. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* févr 2009;8(2):165-74.
64. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. *Future Neurol.* 2011;6(5):587-611.
65. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2009;30(2):338-43.
66. Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: Updated meta-analysis. *Neurology.* 21 août 2015;
67. Yan S, Jin X, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, Lou M. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2015;86(11):1267-72.
68. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2014;45(10):2900-5.
69. Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, von Arx S, Mono M-L, Heldner MR, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke J Cereb Circ.* juin 2014;45(6):1684-8.
70. Turc G, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, et al. Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke J Cereb Circ.* sept 2015;46(9):2458-63.
71. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain J Neurol.* oct 2004;127(Pt 10):2265-75.
72. Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, Benjamin M, Kallis C, Brown MM, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2012;33(5):430-5.
73. Gregoire SM, Scheffler G, Jäger HR, Yousry TA, Brown MM, Kallis C, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke J Cereb Circ.* mai 2013;44(5):1267-72.
74. Brundel M, Kwa VIH, Bouvy WH, Algra A, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. Cerebral microbleeds are not associated with long-term cognitive outcome in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2014;37(3):195-202.

75. Kwa VIH, Algra A, Brundel M, Bouvy W, Kappelle LJ, MICRO Study Group. Microbleeds as a predictor of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke after a TIA or minor ischaemic stroke: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(5).
76. Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, Görner A, Van Damme P, Schrooten M, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2010;41(9):2005-9.
77. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. mars 2015;11(3):157-65.
78. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2007;38(9):2619-25.
79. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
80. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. juill 2010;9(7):689-701.
81. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke J Cereb Circ*. mars 1997;28(3):652-9.
82. Zhang J, Puri AS, Khan MA, Goddeau RP, Henninger N. Leukoaraiosis predicts a poor 90-day outcome after endovascular stroke therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2014;35(11):2070-5.
83. Kang H-J, Stewart R, Park M-S, Bae K-Y, Kim S-W, Kim J-M, et al. White matter hyperintensities and functional outcomes at 2 weeks and 1 year after stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35(2):138-45.
84. Henninger N, Lin E, Baker SP, Wakhloo AK, Takhtani D, Moonis M. Leukoaraiosis predicts poor 90-day outcome after acute large cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012;33(6):525-31.
85. Henninger N, Khan MA, Zhang J, Moonis M, Goddeau RP. Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusion. *Stroke J Cereb Circ*. mars 2014;45(3):689-95.
86. Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, Wang X, Chappell FM, Shuler K, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. *Stroke J Cereb Circ*. févr 2013;44(2):525-7.
87. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A, VISTA Collaboration. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2012;43(5):1266-72.

88. O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SCR, et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology*. 13 août 2002;59(3):321-6.
89. Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, et al. Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2008;39(5):1409-13.
90. Galluzzi S, Lanni C, Pantoni L, Filippi M, Frisoni GB. White matter lesions in the elderly: pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve. *J Neurol Sci*. 15 oct 2008;273(1-2):3-9.
91. Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2002;13 Suppl 2:53-7.
92. Vataja R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Leppävuori A, Leskelä M, et al. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. nov 2003;10(6):625-31.
93. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, Wyller TB, Engedal K, Oksengård AR, et al. Impact of white matter lesions on cognition in stroke patients free from pre-stroke cognitive impairment: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. janv 2012;2(1):38-47.
94. Dong C, Nabizadeh N, Caunca M, Cheung YK, Rundek T, Elkind MSV, et al. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 4 août 2015;85(5):441-9.
95. Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, Handy TC, Liu-Ambrose T. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol*. 2012;12:126.
96. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, Markus HS, Barrick TR. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 22 juill 2014;83(4):304-11.
97. Kliper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, Artzi M, Korczyn AD, Shenhar-Tsarfaty S, et al. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions. *PloS One*. 2014;9(8):e105461.
98. Bahrainwala ZS, Hillis AE, Dearborn J, Gottesman RF. Neglect performance in acute stroke is related to severity of white matter hyperintensities. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2014;37(3):223-30.
99. Marquine MJ, Attix DK, Goldstein LB, Samsa GP, Payne ME, Chelune GJ, et al. Differential patterns of cognitive decline in anterior and posterior white matter hyperintensity progression. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2010;41(9):1946-50.
100. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, et al. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke J Cereb Circ*. juill 2011;42(7):1917-22.

101. de Groot M, Verhaaren BFJ, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke J Cereb Circ.* avr 2013;44(4):1037-42.
102. Jokinen H, Schmidt R, Ropele S, Fazekas F, Gouw AA, Barkhof F, et al. Diffusion changes predict cognitive and functional outcome: the LADIS study. *Ann Neurol.* mai 2013;73(5):576-83.
103. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM, CASES Investigators. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology.* 27 mars 2007;68(13):1020-4.
104. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2006;37(10):2463-6.
105. Shi Z-S, Loh Y, Liebeskind DS, Saver JL, Gonzalez NR, Tateshima S, et al. Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* juill 2012;43(7):1806-11.
106. Kim G-M, Park K-Y, Avery R, Helenius J, Rost N, Rosand J, et al. Extensive leukoaraiosis is associated with high early risk of recurrence after ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* févr 2014;45(2):479-85.
107. Hénon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke J Cereb Circ.* déc 2003;34(12):2935-40.
108. Koch S, McClendon MS, Bhatia R. Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoaraiosis or lacune? *Neurology.* 13 sept 2011;77(11):1091-5.
109. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* août 2013;12(8):822-38.
110. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke.* mai 2015;17(2):94-100.
111. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* juill 2007;6(7):611-9.
112. Valdés Hernández MDC, Maconick LC, Muñoz Maniega S, Wang X, Wiseman S, Armitage PA, et al. A comparison of location of acute symptomatic vs. « silent » small vessel lesions. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* oct 2015;10(7):1044-50.
113. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, Skoog I. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke J Cereb Circ.* août 2004;35(8):1816-20.

114. van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2005;36(10):2116-20.
115. Vermeer SE, Prins ND, Heijer T den, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 27 mars 2003;348(13):1215-22.
116. Thong JYJ, Hilal S, Wang Y, Soon HW, Dong Y, Collinson SL, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2013;84(11):1219-25.
117. Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, et al. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke J Cereb Circ.* févr 2008;39(2):397-402.
118. Schmidt W-P, Roesler A, Kretschmar K, Ladwig K-H, Junker R, Berger K. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.* juill 2004;52(7):1045-50.
119. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM, et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology.* 31 mai 2011;76(22):1872-8.
120. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, Grau-Olivares M, Oliva Morera JC, Parra O. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol.* 2013;13:203.
121. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* nov 2005;4(11):752-9.
122. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* nov 2009;8(11):1006-18.
123. Lee SH, Oh CW, Han JH, Kim C-Y, Kwon O-K, Son Y-J, et al. The effect of brain atrophy on outcome after a large cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2010;81(12):1316-21.
124. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, Mäntylä R, Pohjasvaara T, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* déc 2004;11(12):825-32.
125. Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol.* oct 2005;58(4):610-6.
126. Fraser MA, Shaw ME, Cherbuin N. A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *NeuroImage.* 15 mai 2015;112:364-74.

127. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2011;42(1):133-8.
128. Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F, Gouw AA, van der Flier WM, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology.* 29 mai 2012;78(22):1785-92.
129. Mok V, Wong A, Tang WK, Lam WWM, Fan YH, Richards PS, et al. Determinants of prestroke cognitive impairment in stroke associated with small vessel disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(4):225-30.
130. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* oct 2014;13(10):1045-60.
131. Hagemeyer J, Geurts JJG, Zivadinov R. Brain iron accumulation in aging and neurodegenerative disorders. *Expert Rev Neurother.* déc 2012;12(12):1467-80.
132. Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, Villablanca P, Altshuler LL, Carter M, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* mars 2007;28(3):414-23.
133. Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, Garavaglia B, Bruzzone MG, Nardocci N, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology.* juill 2009;252(1):165-72.
134. Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, et al. R2* mapping for brain iron: associations with cognition in normal aging. *Neurobiol Aging.* févr 2015;36(2):925-32.
135. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Sullivan EV, Adalsteinsson E. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *NeuroImage.* 1 févr 2012;59(3):2625-35.
136. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Rohlfing T, Pfefferbaum A. Relevance of Iron Deposition in Deep Gray Matter Brain Structures to Cognitive and Motor Performance in Healthy Elderly Men and Women: Exploratory Findings. *Brain Imaging Behav.* 1 juin 2009;3(2):167-75.
137. Penke L, Valdés Hernández MC, Maniega SM, Gow AJ, Murray C, Starr JM, et al. Brain iron deposits are associated with general cognitive ability and cognitive aging. *Neurobiol Aging.* mars 2012;33(3):510-7.e2.
138. Xu X, Hilal S, Collinson SL, Chong EJY, Ikram MK, Venketasubramanian N, et al. Association of Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebrovascular Disease Burden and Cognition. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2015;46(10):2808-14.
139. Ryberg C, Rostrup E, Sjöstrand K, Paulson OB, Barkhof F, Scheltens P, et al. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: the LADIS study. *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2008;29(8):1498-504.

140. Yamada S, Saiki M, Satow T, Fukuda A, Ito M, Minami S, et al. Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* janv 2012;19(1):98-104.
141. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke J Cereb Circ.* nov 2000;31(11):2597-602.
142. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet Lond Engl.* 30 juin 2001;357(9274):2095-9.
143. Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke J Cereb Circ.* juin 2007;38(6):1820-5.
144. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology.* 25 avr 2006;66(8):1159-63.
145. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1381-7.
146. Hope TMH, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *NeuroImage Clin.* 2013;2:424-33.
147. 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 J Cereb Circ.* août 2011;42(8):2251-6.
148. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging JMRI.* avr 2001;13(4):534-46.
149. Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, Schnall MD, Young LH, Gonzalez-Scarano F, et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology.* févr 1992;182(2):483-91.
150. Lestro Henriques I, Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Ramos-Cejudo J, Otero-Ortega L, Navarro Hernanz T, et al. Intralesional Patterns of MRI ADC Maps Predict Outcome in Experimental Stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2015;39(5-6):293-301.
151. Sibon I, Tourdias T, Felix S, Asselineau J, Bracoud L, Vivot A, et al. Magnetisation transfer parameters and stroke outcome. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* juin 2015;22(6):1012-7.

152. Thanvi BR, Treadwell S, Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J*. juill 2008;84(993):361-7.
153. Fisher M, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 1951;10(1):92-4.
154. Ogata J, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Saku Y, Minematsu K, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. juill 1989;20(7):876-83.
155. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke J Cereb Circ*. mai 1997;28(5):957-60.
156. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke J Cereb Circ*. nov 1999;30(11):2280-4.
157. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke J Cereb Circ*. juin 2001;32(6):1330-5.
158. Dzialowski I, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD, et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke J Cereb Circ*. janv 2007;38(1):75-9.
159. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke J Cereb Circ*. août 2008;39(8):2249-56.
160. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, Di Benedetto N, Realmuto S, Valentino F, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. avr 2014;23(4):649-54.
161. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerventional Surg*. janv 2015;7(1):16-21.
162. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke J Cereb Circ*. juin 2002;33(6):1551-6.

163. Park JH, Ko Y, Kim W-J, Jang MS, Yang MH, Han M-K, et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? *Neurology*. 7 févr 2012;78(6):421-6.
164. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous? *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. déc 2014;23(10):2767-72.
165. Menezes NM, Ay H, Wang Zhu M, Lopez CJ, Singhal AB, Karonen JO, et al. The real estate factor: quantifying the impact of infarct location on stroke severity. *Stroke J Cereb Circ*. janv 2007;38(1):194-7.
166. Phan TG, Chen J, Donnan G, Srikanth V, Wood A, Reutens DC. Development of a new tool to correlate stroke outcome with infarct topography: a proof-of-concept study. *NeuroImage*. 1 janv 2010;49(1):127-33.
167. Payabvash S, Souza LCS, Kamalian S, Wang Y, Passanese J, Kamalian S, et al. Location-weighted CTP analysis predicts early motor improvement in stroke: a preliminary study. *Neurology*. 5 juin 2012;78(23):1853-9.
168. Payabvash S, Kamalian S, Fung S, Wang Y, Passanese J, Kamalian S, et al. Predicting language improvement in acute stroke patients presenting with aphasia: a multivariate logistic model using location-weighted atlas-based analysis of admission CT perfusion scans. *AJNR Am J Neuroradiol*. oct 2010;31(9):1661-8.
169. Rangaraju S, Streib C, Aghaebrahim A, Jadhav A, Frankel M, Jovin TG. Relationship Between Lesion Topology and Clinical Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Occlusions. *Stroke J Cereb Circ*. juill 2015;46(7):1787-92.
170. Tay SY, Ampil ER, Chen CPLH, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci*. 1 déc 2006;250(1-2):58-61.
171. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. janv 2002;15(1):273-89.
172. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci*. mai 2003;6(5):448-50.
173. Rorden C, Karnath H-O, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. juill 2007;19(7):1081-8.
174. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2009 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-77244-8>
175. Lo R, Gitelman D, Levy R, Hulvershorn J, Parrish T. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. *NeuroImage*. 1 janv 2010;49(1):9-18.

176. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke J Cereb Circ.* juin 2014;45(6):1695-702.
177. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke J Cereb Circ.* 21 juill 2015;
178. Magnúsdóttir S, Fillmore P, Ouden DB den, Hjaltason H, Rorden C, Kjartansson O, et al. Damage to left anterior temporal cortex predicts impairment of complex syntactic processing: a lesion-symptom mapping study. *Hum Brain Mapp.* oct 2013;34(10):2715-23.
179. Karnath H-O, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain J Neurol.* mars 2011;134(Pt 3):903-12.
180. Snaphaan L, de Leeuw F-E. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2007;38(1):198-203.
181. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke J Cereb Circ.* mars 2008;39(3):785-93.
182. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci.* 15 nov 2002;203-204:91-7.
183. Williamson J, Nyenhuis D, Stebbins GT, Lamb D, Simkus V, Sripathirathan K, et al. Regional differences in relationships between apparent white matter integrity, cognition and mood in patients with ischemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol.* août 2010;32(7):673-81.
184. Baldo JV, Dronkers NF, Wilkins D, Ludy C, Raskin P, Kim J. Is problem solving dependent on language? *Brain Lang.* mars 2005;92(3):240-50.
185. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* sept 1988;44(3):837-45.
186. Schnitzler A, Woimant F, Nicolau J, Tuppin P, de Peretti C. Effect of rehabilitation setting on dependence following stroke: an analysis of the French inpatient database. *Neurorehabil Neural Repair.* janv 2014;28(1):36-44.
187. Beretta S, Cuccione E, Versace A, Carone D, Riva M, Padovano G, et al. Cerebral collateral flow defines topography and evolution of molecular penumbra in experimental ischemic stroke. *Neurobiol Dis.* févr 2015;74:305-13.

188. Serrano S, Domingo J, Rodríguez-García E, Castro M-D, del Ser T. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2007;38(1):105-10.
189. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther.* juill 1993;73(7):447-54.
190. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prados F, Remollo S, 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.* mai 2011;32(5):857-63.
191. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* août 2008;7(8):715-27.
192. 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.* 26 janv 2010;74(4):280-7.
193. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Röther J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage.* août 2004;22(4):1767-74.
194. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Thomalla G, Castellanos M, Figueras J, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. *Stroke J Cereb Circ.* juill 2013;44(7):2016-8.
195. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prats A, Prados F, 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.* août 2010;31(7):1324-30.
196. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, et al. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology.* sept 1999;212(3):785-92.
197. Manjón JV, Coupé P, Concha L, Buades A, Collins DL, Robles M. Diffusion weighted image denoising using overcomplete local PCA. *PLoS One.* 2013;8(9):e73021.
198. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* févr 2008;22(1):64-71.
199. Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, Kosofsky BE, Davis KR, Taveras JM. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology.* juill 1989;172(1):179-82.

200. Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Röther J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2005;76(2):266-8.
201. Iizuka H, Sakatani K, Young W. Corticofugal axonal degeneration in rats after middle cerebral artery occlusion. *Stroke J Cereb Circ*. oct 1989;20(10):1396-402.
202. DeVetten G, Coutts SB, Hill MD, Goyal M, Eesa M, O'Brien B, et al. Acute corticospinal tract Wallerian degeneration is associated with stroke outcome. *Stroke J Cereb Circ*. avr 2010;41(4):751-6.
203. Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, Li L, Malik S, Hamidian H, et al. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. nov 2014;1(11):891-9.
204. Bhagat YA, Hussain MS, Stobbe RW, Butcher KS, Emery DJ, Shuaib A, et al. Elevations of diffusion anisotropy are associated with hyper-acute stroke: a serial imaging study. *Magn Reson Imaging*. juin 2008;26(5):683-93.
205. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, Doughty C, Landsittel D, Lioutas V-A, et al. Corticospinal tract lesion load - A potential imaging biomarker for stroke motor outcomes. *Ann Neurol*. 20 août 2015;
206. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2010;41(5):910-5.
207. Lansberg MG, O'Brien MW, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. avr 2001;58(4):613-7.
208. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain J Neurol*. août 2012;135(Pt 8):2527-35.
209. Green JB. Brain reorganization after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2003;10(3):1-20.
210. Lee D-H, Park JW, Park S-H, Hong C. Have You Ever Seen the Impact of Crossing Fiber in DTI?: Demonstration of the Corticospinal Tract Pathway. *PloS One*. 2015;10(7):e0112045.

**PUBLICATIONS
&
COMMUNICATIONS**

1. Publications

F. Munsch; S. Sagnier MD; J. Asselineau PhD; A. Bigourdan MD; C.R. Guttmann MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; P. Renou MD; P. Perez MD PhD; V. Dousset MD PhD; I. Sibon MD PhD*; Thomas Tourdias MD PhD*. **Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome.** *Stroke* (sous presse)

* : participation égale

A. Bigourdan MD*; F. Munsch*; P. Coupé PhD; C. Guttmann MD; S. Sagnier MD; P. Renou MD; S. Debruxelles MD; M. Poli MD; V. Dousset MD PhD; I. Sibon MD PhD; T. Tourdias MD PhD. **Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery**

* : participation égale

Soumis à Stroke et en 2^{ème} révision

2. Communication orale

20^{èmes} Journées de la Société Française de Neuro-Vasculaire, 25-27 novembre 2015, Paris

F. Munsch; S. Sagnier MD; J. Asselineau PhD; A. Bigourdan MD; V. Dousset MD PhD; T. Tourdias MD PhD; I. Sibon MD PhD. « La localisation de l'infarctus cérébral est un prédicteur indépendant du pronostic cognitif »

3. Communication affichée

Journée SFR TecSan 2015 - 12 mai 2015 - Pessac

F. Munsch; S. Sagnier MD; T. Tourdias MD PhD; I. Sibon MD PhD; V. Dousset MD PhD. "Outcome prediction after ischemic stroke"

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle de Rankin modifiée

0 Aucun symptôme

1 Pas de handicap significatif malgré la présence de symptômes : capable de mener à bien toutes ses activités et obligations habituelles

2 Handicap minime : incapable de mener à bien toutes les activités antérieures, mais capable de s'assumer sans aucune assistance.

3 Handicap modéré : a besoin d'aide pour certaines choses, mais est capable de marcher sans assistance.

4 Handicap moyennement sévère : incapable de marcher sans assistance, et incapable d'assurer ses propres besoins physiques sans assistance. *Non classable en 5.*

5 Handicap sévère : grabataire, incontinent et nécessitant des soins et une surveillance constants.

Annexe 2 : Score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Niveau de conscience (NDC)	
Eveillé ; réactivité vive	0
Non vigilant, mais réveillable par une stimulation mineure : question, ordre...	1
Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite une stimulation forte et douloureuse pour obtenir un mouvement (non stéréotypé)	2
Répond seulement par un réflexe moteur ou végétatif ou totalement aréactif, flasque	3
NDC Questions	
Répond à deux questions correctement	0
Ne répond correctement qu'à une question	1
Ne répond correctement à aucune des deux questions (stupeur ou aphasie=2 ; obstacle mécanique ou linguistique=1)	2
NDC Commandes	
Exécute deux ordres correctement	0
Exécute un seul ordre sur les deux	1
N'exécute aucun des deux ordres	2
Meilleur regard	
Normal	0
Paralysie partielle du regard. Ce score est attribué quand le regard est perturbé pour un ou deux yeux, mais en l'absence de déviation forcée et de paralysie totale du regard.	1
Déviation forcée ou paralysie totale du regard non vaincue par les méthodes occulocéphaliques.	2
Vision	
Absence de déficit visuel	0
Hémianopsie partielle (ou extinction visuelle)	1
Hémianopsie complète	2
Hémianopsie bilatérale incluant cécité corticale et cécité totale	3
Paralysie faciale	
Mobilité normale et symétrique	0
Paralysie mineure (effacement du sillon nasogénien, asymétrie du sourire)	1
Paralysie partielle (paralysie de la partie inférieure de la face, totale ou sub-totale)	2
Paralysie complète (faciale supérieure et inférieure)	3

Motricité membre supérieur gauche	
Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 10 secondes	0
Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 10 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support	1
Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité	2
Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe	3
Absence de mouvement	4
Amputation, douleur articulaire : expliquer _____	96
Motricité membre supérieur droit	
Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 10 secondes	0
Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 10 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support	1
Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité	2
Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe	3
Absence de mouvement	4
Amputation, douleur articulaire : expliquer _____	96
Motricité du membre inférieur gauche	
Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 5 secondes	0
Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 5 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support	1
Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité	2
Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe	3
Absence de mouvement	4
Amputation, douleur articulaire : expliquer _____	96
Motricité du membre inférieur droit	
Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 5 secondes	0
Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 5 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support	1
Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité	2
Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe	3
Absence de mouvement	4
Amputation, douleur articulaire : expliquer _____	96

Ataxie des membres	
Absente	0
Présente pour un membre	1
Présente pour deux membres	2
Amputation, douleur articulaire : expliquer	96
Sensibilité	
Normale	0
Déficit sensitif discret à modéré ; du côté atteint, le patient sent la piqure moins aiguë ou faiblement. Ou bien il y a une perte de sensibilité à la piqure mais le patient reste conscient d'être touché.	1
Déficit sévère ou total ; le patient n'a pas conscience d'être touché	2
Meilleur langage	
Pas d'aphasie, normal	0
Aphasie discrète à modérée. Il existe une perte indiscutable de la fluence et de la facilité de compréhension, sans limitation significative des idées exprimées ou de la forme d'expression. Toutefois, la réduction du discours ou de la compréhension, rend la conversation à partir des documents fournis difficile voire impossible (mais l'examineur peut identifier l'image ou la carte désignée à partir de la réponse du patient.	1
Aphasie sévère ; toute communication se fait par expression fragmentée ; celui qui écoute doit faire des efforts pour déduire, interroger et deviner. Peu d'informations peuvent être échangées. L'examineur fournit l'essentiel de la communication. Il ne parvient pas à identifier les documents présentés à partir de la réponse du patient.	2
Mutisme ; aphasie globale ; absence de discours utile ou de compréhension auditive	3
Dysarthrie	
Normal	0
Discret à modéré ; le patient n'articule pas bien au moins quelques mots et, au pire peut être compris avec quelques difficultés	1
Sévère; le discours du patient est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible en l'absence ou hors de proportion avec toute éventuelle dysphasie ; ou est mutique, anarthrique.	2
Intubé ou autre obstacle physique : expliquer	96
Extinction ou inattention (négligence)	
Absence d'anomalie	0
Extinction ou inattention visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle à la stimulation bilatérale simultanée dans une des modalités sensorielles.	1
Hémi-inattention sévère ou hémi-inattention de plus d'une modalité sensorielle. Ne reconnaît pas sa propre main ou ne s'oriente que vers un côté de l'espace	2
NIH Score Total (ne pas compter les scores à 96)	

Annexe 3 : Échelle Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM : _____
Scolarité : _____
Sexe : _____

Date de naissance : _____
DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF							POINTS
				Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)			<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles ___/5
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>					
DÉNOMINATION							
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ___/3	
MÉMOIRE							
Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais consécutifs le 1er essai est noté. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE 1 ^{er} essai 2 ^{ème} essai	VELOURS 1 ^{er} essai 2 ^{ème} essai	ÉGLISE 1 ^{er} essai 2 ^{ème} essai	MARGUERITE 1 ^{er} essai 2 ^{ème} essai	ROUGE 1 ^{er} essai 2 ^{ème} essai	Pas de point
ATTENTION							
Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2		___/2					
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/1					
Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt		___/3					
LANGAGE							
Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []		___/2					
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] _____ (N≥11 mots)		___/1					
ABSTRACTION							
Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle		___/2					
RAPPEL							
Doit se souvenir des mots SANS INDICES [] [] [] [] [] [] Optionnel : indice de catégorie [] [] [] [] [] [] indice choix multiples [] [] [] [] [] []		VISAGE [] []	VELOURS [] []	ÉGLISE [] []	MARGUERITE [] []	ROUGE [] []	Points pour rappel SANS INDICES seulement ___/5
ORIENTATION							
[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville		___/6					
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org Normal 26 / 30		TOTAL		___/30 Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			
Administre par : _____							

Annexe 4 : Domaine moteur du Score Fugl-Meyer

Évaluation de la fonction motrice Partie I - Le membre supérieur¹

TEST DE
FUGL-MEYER

Formule d'évaluation

IDENTIFICATION

Nom: _____ Prénom: _____ Session _____
 No: _____ Date: _____ jour mois an (1) (2) (3) (4)
 Côté atteint: Gauche Droit

1- ACTIVITÉS RÉFLEXE

	0	1	2	
Fléchisseurs (bicipital, fléchisseurs des doigts)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Extenseurs (tricipital)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="4"/>

0: absence des réflexes.
 1: présence des réflexes (fléchisseurs et/ou extenseurs).
 2: présence des réflexes (fléchisseurs et/ou extenseurs).

2- SYNERGIES DE

FLEXION (main à l'oreille)

Épaul	Rétraction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Élévation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Abduction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Rotation externe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coude	Flexion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avant-bras	Supination	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

EXTENSION (main vers le genou sain)

Épaul	Adduction et rotation interne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coude	Extension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avant-bras	Pronation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total

0: le sujet ne peut pas faire le mouvement.
 1: le sujet ne peut exécuter qu'une partie du mouvement.
 2: le sujet exécute tout le mouvement.

Le membre supérieur 17

3- MOUVEMENTS COMBINANT LES SYNERGIES DE FLEXION ET D'EXTENSION

	0	1	2	
a) Main au niveau lombaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
0: le geste ne peut être exécuté. 1: la main va plus loin que l'épaule flaquée antéro-supérieure. 2: le geste est exécuté complètement.				
b) Épaule en flexion 0°-90°	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
0: ABD et flexion du coude au tout début. 1: ABD et flexion du coude plus tard. 2: le geste est exécuté complètement.				
c) Coude 90°, pro-supination	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="6"/>
0: pas de pro-supination. 1: légère pro-supination avec bonne position. 2: pro-supination complète en bonne position.				

4- MOUVEMENTS VOLONTAIRES EFFECTUÉS AVEC PEU OU EN DEHORS DES SYNERGIES

	0	1	2	
a) Épaule en abduction 0°-90°	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
0: supination et flexion du coude au début. 1: partie exécutée sans supination en flexion du coude. 2: le geste est bien exécuté ou exécuté complètement.				
b) Épaule flexion 90°-180°	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
0: ABD et flexion du coude au tout début. 1: ABD et flexion du coude plus tard. 2: le geste est exécuté complètement.				
c) Coude 0°, pro-supination	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="6"/>
0: pas de pro-supination. 1: légère pro-supination avec bonne position. 2: pro-supination complète en bonne position.				

Le membre supérieur 18

5- ACTIVITÉ RÉFLEXE NORMALE

	0	1	2	
Bicipital, fléchisseurs des doigts et tricipital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="2"/>

0: deux ou trois réflexes sont hyperactifs.
 1: un réflexe est hyperactif ou deux réflexes sont actifs.
 2: aucun réflexe hyperactif.

6- FONCTION DU POIGNET

POSITION A : Épaule en position neutre, coude en flexion (90°) et avant-bras en pronation complète.

a) Extension du poignet (± 15°)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas d'extension.
 1: extension sans résistance.
 2: extension contre une résistance légère.

b) Flexion-extension alternée et répétitive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas de mouvements volontaires.
 1: amplitude partielle.
 2: amplitude complète.

POSITION B : Épaule en légère flexion ou abduction, coude en extension et avant-bras en pronation.

a) Extension du poignet (± 15°)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas d'extension.
 1: extension sans résistance.
 2: extension contre une résistance légère.

b) Flexion-extension alternée et répétitive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas de mouvements volontaires.
 1: amplitude partielle.
 2: amplitude complète.

c) Circumduction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="10"/>
------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------------

0: pas de mouvements volontaires.
 1: amplitude partielle ou mouvement saccadé.
 2: amplitude complète.

Le membre supérieur 21

7- FONCTION DE LA MAIN

POSITION A : Épaule en position neutre, coude en flexion (90°) et avant-bras en pronation.

a) Flexion massive (comparée à la main saine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas de flexion.
 1: flexion partielle.
 2: flexion complète.

b) Extension massive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

0: pas d'extension.
 1: relâchement actif de la flexion des doigts.
 2: extension complète des doigts.

POSITION B : Coude en flexion 90°, avant-bras en pronation ou semi-pronation

a) Prise en crochet (MP en extension, IPP et IPD en flexion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

b) Pince latérale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
-------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

c) Pince par opposition pouce-index	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
-------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

d) Prise cylindrique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--

e) Prise sphérique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="14"/>
--------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------------

0: ne peut pas prendre la position.
 1: maintien sans résistance.
 2: maintien contre résistance.

8- COORDINATION/VITESSE (Doigts, 5 fois)

a) Temps pour 5 répétitions	G <input type="text"/>	D <input type="text"/>	
b) Tremblement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Dysmétrie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0: incoordination marquée.
 1: incoordination légère.
 2: aucune incoordination.

c) Vitesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="6"/>
------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------------

0: 6 sec: plus lent que du côté sain.
 1: 2 à 5 sec: plus lent que du côté sain.
 2: moins de 2 sec: de différence.

Signature de l'évaluateur : _____
 Le membre supérieur

Grand total

22

Évaluation de la fonction motrice

Partie II - Le membre inférieur¹

TEST DE
FUGL-MEYER

Formule d'évaluation

IDENTIFICATION

Nom: _____ Prénom: _____ Session _____
 No: _____ Date: _____ jour _____ mois _____ an _____
 Côté atteint: Gauche Droit ① ② ③ ④

1- ACTIVITÉS RÉFLEXE

	0	1	2
Fléchisseurs (reflexe achilléen, fléchisseurs du genou)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Extenseurs (reflexe rotulien)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total			<input type="text" value="4"/>

0: absence des réflexes;
 1: présence des réflexes (Bchisseurs et/ou extenseurs);
 2: présence des réflexes (Bchisseurs et/ou extenseurs).

2- SYNERGIES DE

FLEXION

	0	1	2
Hanche Flexion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genou Flexion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cheville Flexion dorsale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel;
 2: mouvement normal.

EXTENSION

	0	1	2
Hanche Extension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adduction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genou Extension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cheville Flexion plantaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total			<input type="text" value="14"/>

0: aucun mouvement;
 1: mouvement avec résistance légère;
 2: mouvement comparable au côté sain.

Le membre inférieur 27

0 1 2

3- MOUVEMENTS COMBINANT LES SYNERGIES DE FLEXION ET D'EXTENSION

a) Flexion du genou au-delà de 90°

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel (jusqu'à 90°);
 2: mouvement normal (au-delà de 90°).

b) Dorsiflexion de la cheville Total

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou inversion de la cheville);
 2: mouvement normal (amplitude normale sans inversion de la cheville).

4- MOUVEMENTS VOLONTAIRES EFFECTUÉS AVEC PEU OU EN DEHORS DES SYNERGIES

a) Flexion du genou (<90°) sans flexion de la hanche

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou hanche fléchit);
 2: mouvement normal.

b) Dorsiflexion de la cheville Total

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou inversion de la cheville);
 2: mouvement normal.

28 Le membre inférieur

0 1 2

5- ACTIVITÉ RÉFLEXE NORMALE

	0	1	2
Achilléen, rotulien et fléchisseurs du genou	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total			<input type="text" value="2"/>

0: deux ou trois réflexes sont hyperactifs;
 1: un réflexe est hyperactif ou deux réflexes sont actifs;
 2: aucun réflexe hyperactif.

6- COORDINATION/VITESSE (Talon-genou du côté opposé, 5 fois)

a) Temps pour 5 répétitions	G <input type="text"/>	D <input type="text"/>	
b) Tremblement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Dymétrie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0: incoordination marquée;
 1: incoordination légère;
 2: aucune incoordination.

c) Vitesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Total <input type="text" value="6"/>
------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------------

0: < 6 sec; plus lent que du côté sain;
 1: 2 à 5 sec; plus lent que du côté sain;
 2: moins de 2 sec; de différence avec le côté sain.

Grand total

Signature de l'évaluateur : _____

Le membre inférieur 31

Annexe 5 : Munsch *et al.* "Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome" *Stroke* (accepté)

Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome

Fanny Munsch^{1,2,3}; Sharmila Sagnier⁴ MD; Julien Asselineau PhD⁵; Antoine Bigourdan MD²;
Charles. R. Guttmann MD^{1,6}; Sabrina Debruxelles MD⁴; Mathilde Poli MD⁴;
Pauline Renou MD⁴; Paul Perez MD PhD⁵; Vincent Dousset MD PhD^{1,2,3};
Igor Sibon MD PhD^{1,4,7,§}; Thomas Tourdias MD PhD^{1,2,3,§}

§ These authors jointly directed this work

¹Univ. de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

²CHU de Bordeaux, Neuroimagerie diagnostique et thérapeutique, F-33000 Bordeaux, France

³INSERM, U862, Neurocentre Magendie, F-33000 Bordeaux, France

⁴CHU de Bordeaux, Unité neurovasculaire, F-33000 Bordeaux, France

⁵CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique, F-33000 Bordeaux, France

⁶Center for Neurological Imaging, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁷INCLIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to Thomas Tourdias: e-mail: thomas.tourdias@chu-bordeaux.fr; tel +33(0)5 56 79 56 04; fax +33(0)5 56 79 56 39.

Key words: ischemic stroke, location, functional outcome, cognitive outcome, prediction

Number of words: Abstract, 250; complete manuscript, 5607

Cover title: Stroke location is predictive of cognitive outcome

Abstract

Background and Purpose: On top of functional outcome, accurate prediction of cognitive outcome for stroke patients is an unmet need with major implications for clinical management. We investigated whether stroke location may contribute independent prognostic value to multi-factorial predictive models of functional and cognitive outcome.

Methods: 428 consecutive ischemic stroke patients were prospectively assessed with MRI at 24-72 hours and at 3 months for functional outcome using the modified Rankin Scale (mRS) and cognitive outcome using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Statistical maps of functional and cognitive eloquent regions were derived from the first 215 patients (development sample) using voxel-based-lesion-symptom-mapping (VLSM). We used multivariate logistic regression models to study the influence of stroke location (number of eloquent voxels from VLSM maps), age, initial NIHSS and stroke volume on mRS and MoCA. The second part of our cohort was used as an independent replication sample.

Results: In univariate analyses, stroke location, age, initial NIHSS and stroke volume were all predictive of poor mRS and MoCA. In multivariable analyses, stroke location remained the strongest independent predictor of MoCA and significantly improved the prediction compared to using only age, initial NIHSS and stroke volume (AUC increased from 0.697 to 0.771; difference=0.073; 95% CI=0.008 to 0.155). In contrast, stroke location did not persist as independent predictor of mRS that was mainly driven by initial NIHSS (AUC going from 0.840 to 0.835). Similar results were obtained in the replication sample.

Conclusions: Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome (MoCA) at 3 months post-stroke.

Introduction

Stroke is a leading cause of chronic morbidity due to functional impairment (mostly motor) as well as cognitive dysfunction¹. Improving the prediction of functional and cognitive outcomes after an ischemic stroke is highly desirable as it can help to rapidly inform patients and their relatives, and optimize patient care and management, particularly with respect to discharge planning and home adjustments^{2,3}. In clinical research, predictive models can further be used to identify homogenous patient populations and improve the statistical power of trials^{3,4}. While functional outcome can be moderately predicted at baseline, accurate prediction of cognitive outcome remains more elusive.

For functional outcome, several clinical and imaging-based predictive models have identified age, initial stroke severity and stroke volume as important predictors⁵⁻⁷. Taken together, age and initial severity assessed by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) correctly classify about 70% of the patients with respect to functional recovery⁵. These predictors appear to be less predictive of cognitive dysfunction. Age is an accepted predictor of cognitive outcome⁸ but might be confounded by higher likelihood of pre-stroke cognitive dysfunction in older patients. NIHSS includes assessment of orientation, language and inattention⁹ but not that of other cognitive domains, such as memory, learning, or visuospatial functions. This probably explains why the initial NIHSS is modestly¹⁰, if at all associated with higher risk of cognitive dysfunction after stroke¹¹. Similarly, stroke volume is debated as predictor of cognitive outcome with some studies reporting volume as relevant¹² and others not¹³.

This indicates that additional factors influence outcome, especially for cognitive dysfunction. Stroke location is a promising candidate metric for predictive modeling because specific areas have been associated with functional recovery^{14,15} but also with specific cognitive deficits such as aphasia^{12,16,17} and neglect¹⁸. We might even hypothesize an association between

specific locations and more “global” cognitive dysfunction through disconnection of distant regions impacting network functioning. To address this issue, the eloquent regions should be ideally identified on a voxel-wise basis using a voxel-based-lesion-symptom-mapping (VLSM) technique¹⁶ rather than using predefined, “rough”, substructures^{11, 19}. Furthermore, the clinical (age, initial NIHSS) and volumetric information should be combined with stroke location to provide an accurate multimodal model instead of considering location alone¹⁴⁻¹⁸. Ultimately, a prognostic model has to be validated on a replicating population with the purpose of its application at the individual scale in personalized medicine.

Consequently, we investigated whether stroke location could provide significant added value, when combined with established clinical and imaging variables, towards predicting functional impairment and global cognitive disability. To do so, we prospectively included patients that were imaged with structural MRI within 24-72 hours of a stroke, and assessed for functional and cognitive outcomes 3 month later. A first part of the population was used as a development sample to map the eloquent regions with VLSM and to build multivariate prediction models with or without inclusion of stroke location. The second part of the population was used as an independent replication sample to confirm the prior findings.

Material and Methods

Patients

We prospectively recruited 428 consecutive patients presenting a suspected supratentorial ischemic stroke from June 2012 to February 2015. The study was approved by the local research ethics committee and all patients, or their relatives, gave written informed consent prior to inclusion.

Primary inclusion criteria were: men and women, older than 18 years old, with a clinical diagnosis of minor-to-severe supratentorial cerebral infarct (NIHSS between 1 and 25) between 24-72 hours after the onset. Exclusion criteria were: history of symptomatic cerebral infarct with functional deficit (pre-stroke mRS \geq 1), infratentorial stroke, history of severe cognitive impairment (dementia) or psychiatric troubles matching to axis 1 of the DSM-IV criteria except for major depression, coma, pregnant or breast-feeding women and contraindications to MRI.

Clinical assessment

At baseline, the NIHSS was recorded between 24-72 hours after stroke onset, at the time of the MRI scan. Pre-stroke cognitive state was estimated by IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) completed by the patient's relative at the time of admission. At 3-month follow-up, all patients underwent a standardized battery of clinical testing including, among others, the modified Rankin Scale (mRS) to assess functional deficits and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to assess cognitive deficits. We chose the mRS as a measure of global disability because it is the most widely used end point in clinical trials²⁰ and the MoCA²¹ as it is recommended by National Institute of Neurological Disorders (NINDS) and Stroke-Canadian Stroke Network to screen vascular cognitive impairment. It can rapidly evaluate global cognitive dysfunctions by testing the following

cognitive domains in a 30-point test: short-term memory, visuospatial abilities, executive functions, attention, language and orientation in time and space.

MRI protocol

MRI examinations were performed on a 3-T Discovery MR750w scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) between 24-72 hours (mean delay, 57 hours and 6 minutes \pm 17 hours and 36 minutes). Within a complete 45 minute protocol, we used diffusion weighted images (DWI) and 3D T1-weighted images for the purpose of this study. The DWI sequence parameters were: 38 slices; repetition time, 9000 ms; echo time set to minimum; slice thickness, 4 mm; gap, 0.5 mm; matrix, 128x128; and field of view, 24 cm x 24 cm; b values, 0 and 1000 s/mm². The 3D T1-weighted sequence was a 3D IR-prepared FSPGR with the following parameters: 196 sagittal slices; repetition time, 8.60 ms; echo time, 3.27 ms; inversion time, 450 ms; flip angle, 12°; slice thickness 1 mm; matrix, 256x256; and field of view, 24 cm x 24 cm.

Data analysis

The 289 patients with complete dataset were divided into two samples (**Figure 1**): (i) a development sample, constituted by the first 215 consecutive patients to map the eloquent regions and to develop the models of prediction for both, functional and cognitive, outcomes with the strongest accuracy; (ii) a replication sample, constituted by the last 74 consecutive patients to assess the predictive performances in independent patients.

Lesion segmentation

Stroke lesions were segmented on DWI using a semi-automatic tool available in 3D Slicer (<http://www.slicer.org>) blinded from clinical information. DWI and lesion masks were

coregistered to the native 3D T1 images and both were registered to the standard MNI 152 space atlas with the SPM8 software package (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK).

Development sample: maps of eloquent regions and prediction models

Building the maps of eloquent regions

We used the VLSM method implemented in the non-parametric mapping (NPM) toolbox included in the MRICron software package (MRICron, Verion 6.6.2013)²². This method establishes a relationship between the presence or lack of a lesion and a behavioral score on a voxel-by-voxel basis¹⁶. For each voxel, a Brunner-Munzel rank order test was performed to determine if the behavioral score is significantly different between the lesioned and non-lesioned group. We built maps of functional and cognitive eloquent regions using respectively mRS and MoCA measured at 3 months as behavioral scores. A sub-analysis was conducted on a “short MoCA” (sMOCA) in which the items “naming” and language” have been removed. The resulting Z-score maps were controlled for multiple comparisons by using the false discovery rate correction to ensure a false-positive rate of $p < 0.05$. The eloquent regions were identified using the Automated Anatomical Labeling²³, Brodmann and JHU-WhiteMatter-labels-1mm atlases available in the MRICron software package.

Extraction of location-based variables

The objective was to use the VLSM maps, which showed the eloquent areas in terms of mRS and MoCA scores, to predict, respectively, the functional and cognitive outcomes at 3 months for a new stroke patient. For that purpose, we overlapped the patient's lesion binary mask on each VLSM map. Then, we extracted all significant Z-scores (corresponding to eloquent voxels that survived a 5% false discovery rate cutoff threshold) contained in the lesion, using

a home-made program developed in Matlab (Mathworks Natick, Massachusetts). Finally, using the R software package (Version 3.0.1), we calculated the number of eloquent voxels. This quantitative variable contains the information of location and will be referred to as "stroke location" in the following sections.

Development of prediction models

The dependent variables to predict were the dichotomized mRS or the dichotomized MoCA scores. A cutoff mRS value ≤ 1 ²⁴ was used to discriminate good functional outcome. A favorable cognitive outcome was defined as a MoCA score >25 ²⁵. By analogy favorable cognitive outcome on the sMoCA was defined as sMoCA >20 . Comparisons used parametric Student's t-tests or Mann-Whitney statistics when appropriate. We implemented a logistic regression to build prediction models by using the LOGISTIC procedure of the SAS software (v9.3, SAS Institute, Cary, US). The first model (referred as model 1) included the following usual variables: baseline NIHSS, age and the infarct volume. A second model (referred as model 2) included all the previous parameters plus stroke location to test its independent added value. Shapes of the association were analyzed using fractional polynomials²⁶. We assessed the overall discrimination of model 1 and model 2 for mRS and MoCA by calculating the area under the receiver operating characteristics curve (AUC) and its two-sided 95% confidence interval.

Internal validation

Internal validation used the ten-fold cross-validation procedure to correct the AUC of both models for optimism and estimate added value of model 2 versus model 1 for predicting functional and cognitive outcomes. Bootstrap technique with 1000 replications was performed to estimate two-sided 95% confidence intervals of each AUC and the added value²⁷.

Replication sample

The 74 last consecutive patients who were used neither to map the eloquent regions nor to build the prediction models were considered as an independent population for validation. The prognostic models determined from the previous steps were applied to this sample to calculate the probability for these new patients to have a good functional outcome (mRS ≤ 1) and a good cognitive outcome (MoCA >25 or sMoCA >20). The AUC and its two-sided 95% confidence interval were calculated to quantify the added value of model 2 versus model 1 for predicting functional and cognitive outcomes. Comparison of AUC between both models used the DeLong test for correlated data²⁸.

Results

Patient characteristics

Among the 215 patients of the development sample, there were 138 men (64.2%) and 77 women (35.8%), 119 patients (55.3%) with a stroke involving the left hemisphere, 118 (55.1%) with a good functional outcome (mRS ≤ 1) and 77 (38.9%) with a good cognitive outcome (MoCA >25). None of the patients had pre-stroke cognitive impairment (mean IQCODE score, 3 ± 0.3).

Among the 74 patients in the replication sample, there were 50 men (67.6%) and 24 women (32.4%), 40 patients (54.1%) with a stroke involving the left hemisphere, 32 (43.2%) with a good functional outcome (mRS ≤ 1) and 32 (46.4%) with a good cognitive outcome (MoCA >25). No patients had pre-stroke cognitive impairment (mean IQCODE score, 2.9 ± 0.5). Other baseline characteristics are shown in **Table 1**.

Voxel-based lesion symptom mapping analysis

The VLSM maps associating tissue damage to mRS (A and B) and MoCA (C and D) at 3 months post-stroke are shown in **Figure 2**. After false discovery rate correction ($p \leq 0.05$) to correct for multiple comparisons, a maximum Z score value was set to -3.79 for VLSM analysis on mRS (**Figure 2-B**) and a minimum Z score value was set to 1.73 for VLSM analysis on the MoCA (**Figure 2-D**).

VLSM analysis on mRS highlighted a lateralization with more regions associated with a worse functional outcome on the left hemisphere. Most of these regions are part of the motor pathway. VLSM analysis on MoCA highlighted an even stronger left lateralization with a predominance of the pre-frontal, cingulate, peri-insular, middle and superior temporal cortex but also amygdala, hippocampus and deep nuclei including the thalamus. Details of the main eloquent functional regions are found in the **Supplemental Table I**.

Development sample

Development of prediction models

The prediction models were as follows:

$$mRS = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume})}} \text{ for model 1 and}$$

$$mRS = \frac{e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume}) + \beta_5 * (\log \text{Stroke location})}}{1 + e^{\text{Intercept} + \beta_1 * (\text{NIHSS}) + \beta_2 * (\text{Age}) + \beta_3 * (\text{Age}^2) + \beta_4 * (\text{Volume}) + \beta_5 * (\log \text{Stroke location})}} \text{ for model 2.}$$

The formulas did not include the squared-age as variable for the MoCA.

Functional outcome

Stroke location was significantly different between the groups with good ($mRS \leq 1$) and poor ($mRS > 1$) outcomes, with a median of only 3 eloquent voxels for patients with $mRS \leq 1$ versus 128 eloquent voxels for $mRS > 1$ ($p \leq 0.001$). Baseline NIHSS, age, and stroke volume also significantly discriminated both groups ($p \leq 0.001$) (**Table 1**).

In multivariate analysis, the association between stroke location and mRS did not persist, baseline NIHSS ($\beta = -0.320$; 95% CI = -0.443 to -0.196) being the only independent predictor of functional outcome (**Table 2**). This was illustrated by the absence of a relevant difference between the AUC of the two models after the internal validation step (**Table 3**; difference = -0.005; 95% CI = -0.021 to 0.014 and **Figure 3-A**).

Cognitive outcome

Stroke location was significantly different between the groups with good ($\text{MoCA} > 25$) and poor ($\text{MoCA} \leq 25$) outcomes, with a median of only 2 eloquent voxels for patients with $\text{MoCA} > 25$ versus 224 eloquent voxels for $\text{MoCA} \leq 25$ ($p \leq 0.001$). Baseline NIHSS, age, and stroke volume also significantly discriminated both groups ($p \leq 0.05$) (**Table 1**).

In multivariate analysis, the association between stroke location and MoCA persisted ($\beta = -0.293$; 95% CI = -0.421 to -0.165) and was the variable with the highest significance followed

by baseline NIHSS ($\beta=-0.158$; 95% CI=-0.264 to -0.051) and age ($\beta=-0.048$; 95% CI=-0.074 to -0.021) (**Table 2**). This was illustrated by the significantly higher AUC of model 2 (AUC=0.771) compared to that of model 1 (AUC=0.697) after the internal validation step (**Table 3**; difference=0.073; 95% CI=0.008 to 0.155 and **Figure 3-B**).

We conducted a sub-analysis on the prediction of a sMoCA score without the items “naming” and “language”, in order to further test that our results reflect the prediction of global cognitive impairment and were not driven by aphasia only. This subset analysis produced similar results, stroke location still significantly improving the accuracy of the logistic regression model (Model 1: AUC=0.701; Model 2: AUC=0.762; difference=0.062; 95% CI=0.001 to 0.147).

Replication sample

We used the 74 lastly included patients of the study as a replication sample and confirmed our main findings despite the lower statistical power of this smaller sample. Stroke location did not provide any additional predictive value compared to the other predictors when included together in the logistic regression model of functional outcome (**Table 3**; difference=-0.004; 95% CI=-0.032 to 0.023; $p=0.75$ and **Figure 3-C**). In contrast, stroke location was significantly different between patients with good and poor cognitive outcome (median of 25 eloquent voxels for MoCA >25 versus 138 eloquent voxels for MoCA ≤ 25 ; $p=0.001$; **Table 1**) and significantly improved the logistic regression model of cognitive outcome (**Table 3**; difference=0.119; 95% CI=0.035 to 0.203; $p=0.005$ and **Figure 3-D**). Analyzing the sMoCA, stroke location still improved the accuracy of the logistic regression model (Model 1: AUC=0.632; Model 2: AUC=0.763; difference=0.132; 95% CI=0.047 to 0.216; $p=0.0022$).

Discussion

To the best of our knowledge, we designed the first predictive models of functional and cognitive outcomes including a location voxel-based variable, e.g. the number of outcome-specific eloquent voxels, which were tested and confirmed on an independent replication sample. We identified stroke location as an independent predictor of cognitive outcome as measured by MoCA at 3 months. Actually, adding this variable in a model including the usual clinical and imaging parameters known as independent predictors of stroke outcome, e.g. baseline NIHSS^{5, 6}, age^{5, 6} and lesion size⁷ improved significantly the accuracy of the prediction. By contrast, most of the prediction of the functional outcome is driven by the initial NIHSS and including the eloquent regions associated with poor functional recovery was insufficient to further improve the prediction.

Our main result regarding the significant impact of location on the prognosis of cognitive function is in line with previous studies which showed that anterior infarct or cortical locations were associated with cognitive scores^{11, 29}. At that time, location was nevertheless only roughly defined as regional or territorial. Whether the relevant predictor was stroke volume or actual location remained consequently elusive as the two variables were strongly confounded within such analyses^{11, 29}. In contrast, a method such as VLSM can highlight eloquent voxels of a specific cognitive domain such as spatial neglect¹⁸, speech production^{16, 17} and has become more widely used over recent years. Our VLSM map of MoCA highlights eloquent areas in left inferior frontal gyrus and left superior temporal gyrus which are well known for speech production and speech comprehension similarly to Phan et al.³⁰. Furthermore, additional eloquent areas are highlighted in the hippocampus, parahippocampal gyrus and the left middle temporal gyrus which are known to be involved in post-stroke memory dysfunction³¹. Executive functions are associated with prefrontal cortex but also with cingulate cortex, basal ganglia and thalamus²⁹; all of them appear as eloquent in our MoCA-

related VLSM map. A large extent of the left thalamus is associated with a worse MoCA score in our map, which is in agreement with previous studies^{32, 33} that have highlighted the role of relay of the thalamus in several cognitive domains (attention, working memory, visuospatial abilities, orientation, long-term memory and executive functions). All cognitive functions are further associated with a widely distributed network and so cognitive dysfunction may also be due to deafferentation through white matter fiber damages³⁴. Our VLSM map of MoCA also shows that presenting cognitive impairment at 3 months post-stroke is mainly associated with lesions in the left hemisphere. This is consistent with previous studies which have shown that left-hemispheric stroke was an independent predictor of cognitive outcome at 3 months post-stroke^{1, 29, 31, 35}. The left-sided predominance is not only driven by language deficit but may also be explained by the close relation between language and complex cognitive functions^{29, 36}. This is supported by our analysis on a subscore in which the most language-dependent items have been removed and which confirmed the improvement of the prediction after adding stroke location as variable.

Regarding functional outcome, stroke location was not an independent predictor of mRS at 3 months when considering the other predictors. This result is in agreement with the recent data from Wu *et al.*³⁷ who showed by using VLSM maps on mRS that several locations highlighted as “eloquent” are no longer significant after accounting for age and stroke volume. This suggests that the impact of stroke location is decreased if other established predictors are considered. Furthermore, Wu *et al.*³⁷ did not include initial NIHSS as a covariate. Nevertheless NIHSS has clearly emerged as an independent predictor and is usually recommended in “core” outcome predictive model^{5, 7}. NIHSS is further easier to collect than imaging metrics, especially location-based, and it dominates the prediction of the functional outcome. In our study, the NIHSS was assessed between 24-72 hours when the deficit was established, reinforcing the correlation with functional outcome. The interest of stroke

location assessed by VLSM¹⁵ or other methods such as simple topology from ASPECT score¹⁹ might thus be dampened if initial NIHSS is considered while location is still strongly relevant for cognition that is more difficult to predict only using clinical variables.

Our study is not without limitation. Our cohort contained mild ischemic stroke patients. This might be due to the fact that severe stroke patients are less tolerant of the MRI procedure and more prone to motion artifacts. But otherwise, no selection was done and all patients who were suspected of stroke were included; agitated patients being secondarily excluded if images were not assessable. Furthermore, while the replication sample was of moderate size it provided an important confirmation step. Especially, both development and replication samples were quite different in terms of outcome, with more patients having a poor functional outcome (mRS >1) and more patients having a good cognitive outcome (MoCA >25) in the replication sample, which further supports the possible generalization of our results and the capability of stroke location to discriminate patients with or without cognitive impairment at 3 months post-stroke whatever the characteristics of the population. Regarding our VLSM maps, only few voxels remained eloquent after FDR correction, especially for mRS, even if the highlighted regions are in agreement with recent studies^{15, 37}. This may be explained by the choice of the clinical scale, which is an ordinal scale of only seven grades. In the future, using a continuous motor scale such as the Fugl-Meyer could better highlight regions associated with motor performance and in turn could be more adequate to detect an increased number of eloquent voxels. Lastly, other potential predictors, such as the type and duration of rehabilitation, were not taken into account and should be considered in future predictive models.

In conclusion, we have validated a new model including stroke location as voxel-based variable which significantly improved the accuracy of the prediction of cognitive outcome as measured by MoCA at 3 months. We believe our results will be helpful to rapidly identify

patients at risk of cognitive impairment which might preclude them from returning to their previous occupations despite mild-minor functional disability. We expect this to be helpful in stratifying rehabilitation strategies in clinical routine and to power trials using cognitive performance as an endpoint in the future.

References

1. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Cognitive impairment after stroke: Clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:700-706
2. Kwakkel G, Veerbeek JM, Harmeling-van der Wel BC, van Wegen E, Kollen BJ. Diagnostic accuracy of the barthel index for measuring activities of daily living outcome after ischemic hemispheric stroke: Does early poststroke timing of assessment matter? *Stroke.* 2011;42:342-346
3. Heiss WD, Kidwell CS. Imaging for prediction of functional outcome and assessment of recovery in ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45:1195-1201
4. Young FB, Lees KR, Weir CJ. Improving trial power through use of prognosis-adjusted end points. *Stroke.* 2005;36:597-601
5. Konig IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PM, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: A simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke.* 2008;39:1821-1826
6. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke prognostication using age and nih stroke scale: Span-100. *Neurology.* 2013;80:21-28
7. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: An analysis of the virtual international stroke trials archive (vista) database. *Stroke.* 2012;43:1266-1272
8. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22:1288-1294
9. Cumming TB, Blomstrand C, Bernhardt J, Linden T. The nih stroke scale can establish cognitive function after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:7-14
10. Lees R, Lua J, Melling E, Miao Y, Tan J, Quinn TJ. Cog-4 has limited diagnostic test accuracy and validity for cognitive assessment in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:1604-1610
11. Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, Hommel M. Predicting cognitive dysfunctioning in nondemented patients early after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:415-423
12. Hope TM, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from mri images. *Neuroimage Clin.* 2013;2:424-433
13. 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;42:2251-2256
14. Lo R, Gitelman D, Levy R, Hulvershorn J, Parrish T. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. *Neuroimage.* 2010;49:9-18
15. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke.* 2014;45:1695-1702
16. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci.* 2003;6:448-450
17. Magnusdottir S, Fillmore P, den Ouden DB, Hjaltason H, Rorden C, Kjartansson O, et al. Damage to left anterior temporal cortex predicts impairment of complex syntactic processing: A lesion-symptom mapping study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34:2715-2723

18. Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: A longitudinal study. *Brain*. 2011;134:903-912
19. Rangaraju S, Streib C, Aghaebrahim A, Jadhav A, Frankel M, Jovin TG. Relationship between lesion topology and clinical outcome in anterior circulation large vessel occlusions. *Stroke*. 2015;46:1787-1792
20. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The montreal cognitive assessment, moca: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699
22. Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. 2007;19:1081-1088
23. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273-289
24. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30:1538-1541
25. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke*. 2014;45:3008-3018
26. Harrell F. Multivariable modeling strategies. In: Harrell F, eds. *Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. 2nd Ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015:63-102.
27. Steyerberg EW. Validation of prediction models. In: Steyerberg EW, eds. *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. 1st Ed. New York: Springer-Verlag; 2009:299-311.
28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-845
29. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: Prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:408-416
30. Phan TG, Chen J, Donnan G, Srikanth V, Wood A, Reutens DC. Development of a new tool to correlate stroke outcome with infarct topography: A proof-of-concept study. *Neuroimage*. 2010;49:127-133
31. Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: A systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007;38:198-203
32. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*. 2008;39:785-793
33. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:91-97
34. Williamson J, Nyenhuis D, Stebbins GT, Lamb D, Simkus V, Sripathirathan K, et al. Regional differences in relationships between apparent white matter integrity,

- cognition and mood in patients with ischemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32:673-681
35. Ankolekar S, Renton C, Sare G, Ellender S, Sprigg N, Wardlaw JM, et al. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: Data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1821-1829
 36. Baldo JV, Dronkers NF, Wilkins D, Ludy C, Raskin P, Kim J. Is problem solving dependent on language? *Brain Lang*. 2005;92:240-250
 37. Wu O, Cloonan L, Mocking SJ, Bouts MJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of acute lesion topography in initial ischemic stroke severity and long-term functional outcomes. *Stroke*. 2015;46:2438-2444

Sources of funding

The author FM is supported by a public grant from the French Agence Nationale de la Recherche within the context of the Investments for the Future Program, referenced ANR-10-LABX-57 and named “TRAIL”. The study was funded by a public grant from the French government (Inter regional research and clinical hospital project; PHRC inter-régional) funded in 2012 and named “BBS”.

Disclosures

None.

Figure captions

Figure 1. Flow diagram of the study population.

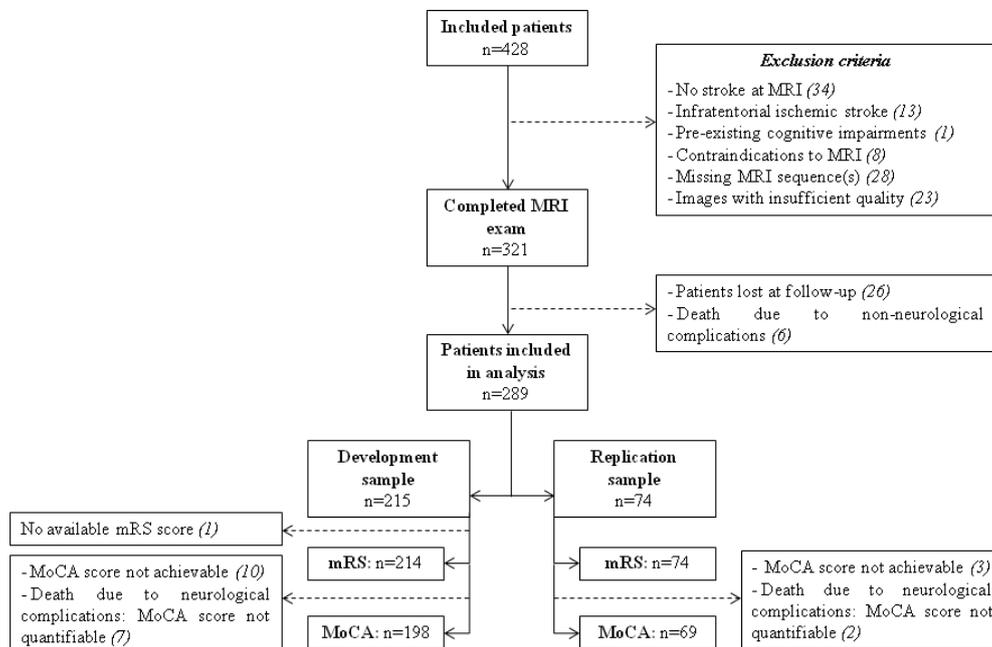


Figure 2. Voxel-based Lesion-Symptom Mapping (VLSM) of the impact on mRS (A and B) and MoCA (C and D) at 3 months post-stroke overlaid on a 3D T1-weighted image registered

to the standard MNI 152 space atlas. The color range indicates z-scores resulting from Brunner-Menzel testing. (A) VLSM map for mRS not corrected for multiple comparisons and (B) after false discovery rate at $p=0.05$ resulting in a threshold for Z-score of -3.79. (A and B) Lower Z-scores (red) indicates brain regions associated with worse functional outcome (mRS). (C) VLSM map for MoCA not corrected for multiple comparisons and (D) after false discovery rate at $p=0.05$ resulting in a threshold for Z-score of 1.73. (C and D) Higher Z-scores (red) indicates brain regions associated with worse cognitive outcome (MoCA).

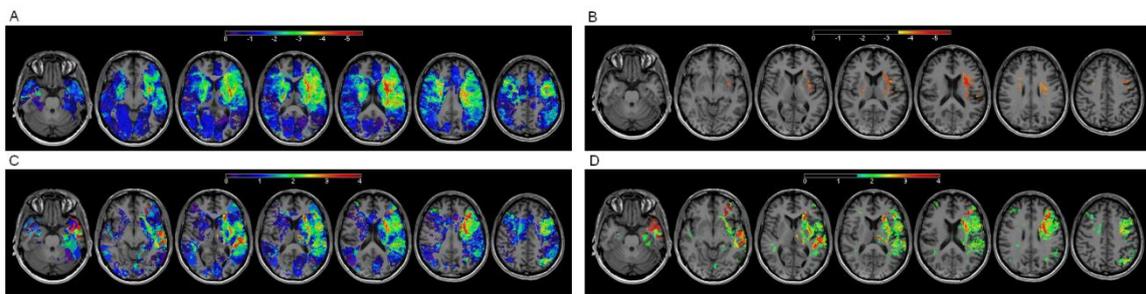
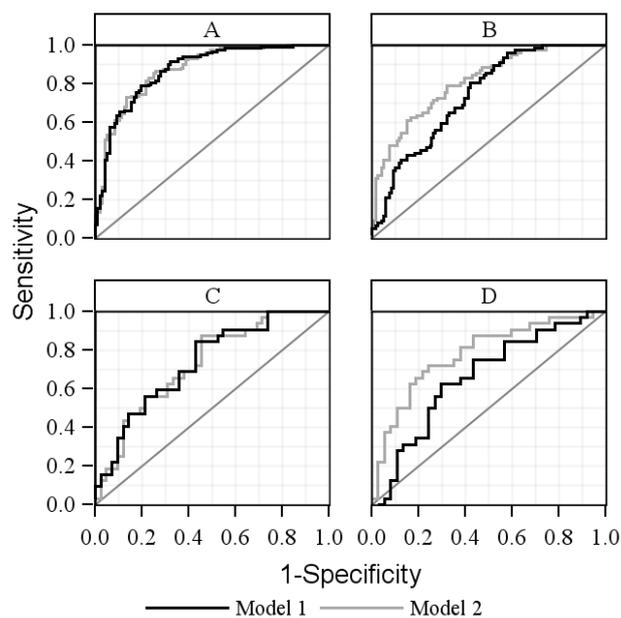


Figure 3. Receiver Operating Characteristic curves of the prediction models of mRS, for the development sample (A) and the replication sample (C), and MoCA, for the development sample (B) and the replication sample (D).



Tables

Table 1. Characteristics of patients according to their functional and cognitive outcomes

mRS	Development sample			Replication sample		
	All	Poor outcome mRS >1 (n=96)	Good outcome mRS ≤1 (n=118)	All	Poor outcome mRS >1 (n=42)	Good outcome mRS ≤1 (n=32)
Baseline NIHSS	4 (1-25)	8 (1-25)	2 (1-21) [†]	3 (1-25)	4 (1-25)	2 (1-6) [*]
Age (years)	68 (29-95)	74 (29-95)	65 (30-88) [†]	69 (27-90)	74 (27-90)	62 (39-87) [*]
Volume (cm ³)	16 (0-351)	33 (0-351)	10 (0-139) [†]	9 (0-293)	17 (1-293)	3 (0-100) [*]
Stroke location	14 (0-2690)	128 (0-2690)	3 (0-1880) [†]	14 (0-2527)	14 (0-2527)	14 (0-821)
MoCA	Development sample		Replication sample			
		Poor outcome MoCA ≤25 (n=121)	Good outcome MoCA >25 (n=77)		Poor outcome MoCA ≤25 (n=37)	Good outcome MoCA >25 (n=32)
Baseline NIHSS		4 (1-25)	3 (1-10) [†]		3 (1-24)	3 (1-13)
Age (years)		69 (34-95)	60 (29-84) [†]		74 (27-89)	62 (39-87) [*]
Volume (cm ³)		17 (0-211)	6 (0-196) [*]		12 (1-293)	3 (0-245)
Stroke location		224 (0-29875)	2 (0-11823) [†]		138 (0-13359)	25 (0-4063) [*]

Values are median (range).

^{*} significant at the 0.05 level; [†] significant at the 0.001 level (Mann-Whitney U statistics).

mRS indicates modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment.

Table 2. Logistic Regression Analysis: Predictors of good functional and cognitive outcomes in the development sample (Model 2; n=214 for mRS and n=198 for MOCA)

	mRS		MoCA	
	β	95% CI	β	95% CI
Intercept	-1.222	[-7.864;5.420]	4.262	[2.356;6.167]
Baseline NIHSS	-0.320	[-0.443;-0.196]*	-0.158	[-0.264;-0.051]*
Age	0.156	[-0.058;0.369]	-0.048	[-0.074;-0.021]*
Age-squared	-0.002	[-0.003;0.000]	-	-
Volume (cm ³)	-0.000	[-0.012;0.011]	0.009	[-0.004;0.022]
Log stroke location	-0.094	[-0.260;0.071]	-0.293	[-0.421;-0.165]*

* indicates statistically independent predictors of functional or cognitive outcomes.

β =regression coefficient; mRS indicates modified Rankin Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; CI, Confidence Interval.

Table 3. Logistic Regression Analysis: AUCs

mRS	Development sample		Internal validation		Replication sample	
	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2
AUC	0.870	0.871	0.840	0.835	0.734	0.730
[95% CI]	[0.822;0.919]	[0.823;0.919]	[0.773;0.899]	[0.764;0.896]	[0.621;0.848]	[0.616;0.844]

MoCA	Development sample		Internal validation		Replication sample	
	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2
AUC	0.740	0.811	0.697	0.771*	0.660	0.779*
[95% CI]	[0.673;0.808]	[0.751;0.870]	[0.607;0.781]	[0.686;0.841]	[0.529;0.791]	[0.667;0.891]

Model 1 included baseline NIHSS, age, stroke volume / Model 2 included baseline NIHSS, age, stroke volume and stroke location.

mRS indicates modified Rankin Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; AUC, Area Under the curve; CI, Confidence Interval.

* indicates a significant difference between the AUC of the two models (see text for difference and its CI).

Annexe 6 : Bigourdan *et al.* "Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery" *Stroke* (soumis, 2^{ème} révision)

Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts long-term motor recovery

A. Bigourdan MD^{1,2*}; F. Munsch^{1,2,3*}; P. Coupé PhD^{1,4}; C.R. Guttman MD^{1,5}; S. Sagnier MD⁶, P. Renou MD⁶; S. Debruxelles MD⁶; M. Poli MD⁶; V. Dousset MD PhD^{1,2,3}; I. Sibon MD PhD^{1,6,7}; Thomas Tourdias MD PhD^{1,2,3}

* These authors contributed equally to this work.

¹Univ. Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

²CHU de Bordeaux, Neuroimagerie diagnostique et thérapeutique, F-33000 Bordeaux, France

³INSERM, U862, Neurocentre Magendie, F-33000 Bordeaux, France

⁴LaBRI, UMR 5800, PICTURA, F-33400 Talence, France

⁵Center for Neurological Imaging, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁶CHU de Bordeaux, Unité neurovasculaire, F-33000 Bordeaux, France

⁷INCLIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to Thomas Tourdias: e-mail: thomas.tourdias@chu-bordeaux.fr; tel +33(0)5 56 79 56 04; fax +33(0)5 56 79 56 39.

Key words: ischemic stroke, motor outcome, prediction, diffusion tensor imaging, corticospinal tract

Number of words: 4822

Cover title: Corticospinal tract integrity and motor recovery

Abstract

Background and purpose: The contribution of imaging metrics to predict post-stroke motor recovery needs to be clarified. We tested the added value of early diffusion tensor imaging (DTI) of the corticospinal-tract (CST) towards predicting long-term motor recovery.

Methods: 117 patients were prospectively assessed at 24h-72h and 1 year after ischemic stroke with DTI and motor scores (Fugl-Meyer). The initial and final fiber number ratios (iFNr and fFNr) were computed as the number of streamlines along the affected CST normalized to the unaffected side and were compared to each other. The prediction of motor recovery (Δ Fugl-Meyer) was first modeled using initial Fugl-Meyer and iFNr. Multivariate ordinal logistic regression models were also used to study the association of iFNr, initial Fugl-Meyer, age and stroke volume with Fugl-Meyer at 1 year.

Results: The iFNr correlated with the fFNr at 1 year ($r=0.70$, $p<0.0001$). The initial Fugl-Meyer strongly predicted motor recovery (~73% of initial impairment) for all patients except those with initial severe stroke (Fugl-Meyer <50). For these severe patients ($n=26$), initial Fugl-Meyer was not correlated to motor recovery ($R^2=0.13$, $p=ns$), while iFNr showed stronger correlation ($R^2=0.56$, $p<0.0001$). In multivariate analysis the iFNr was an independent predictor of motor outcome ($\beta=2.601$, $95\%CI=0.304-5.110$, $p=0.031$), improving prediction compared to using only initial Fugl-Meyer, age and stroke volume ($p=0.026$).

Conclusion: Early measurement of FNr at 24h-72h post-stroke is a surrogate marker of CST integrity and provides independent prediction of motor outcome at 1 year especially for patients with severe initial impairment.