



IRM fonctionnelle au repos après un accident ischémique : de la connectivité fonctionnelle au handicap

Flore Baronnet-Chauvet

► To cite this version:

Flore Baronnet-Chauvet. IRM fonctionnelle au repos après un accident ischémique : de la connectivité fonctionnelle au handicap. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. <NNT : 2016PA066229>. <tel-01883929>

HAL Id: tel-01883929

<https://theses.hal.science/tel-01883929v1>

Submitted on 29 Sep 2018

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.



HAL Authorization

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement

Laboratoire de Neuroimagerie Cognitive

**IRM fonctionnelle au repos après un accident ischémique :
de la connectivité fonctionnelle au handicap**

Par Flore BARONNET-CHAUVET

Thèse de doctorat en Neurosciences

Dirigée par le Pr Andreas KLEINSCHMIDT

Soutenance publique prévue le 27/9/16

Devant un jury composé de :

Norbert NIGHOGHOSSIAN, PU-PH

Assia JAILLARD, MD / PHD/ HDR

Andreas KLEINSCHMIDT, PU-PH

Yves SAMSON, PU-PH



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Cette thèse est dédiée à toutes celles et ceux qui souffrent du complexe de Pénélope et à toutes celles et ceux qui, courageusement, les (sup)portent.

Courage et merci !



Leandro Bassano (1557-1622)
Pénélope
Musée des Beaux-Arts de Rennes, France

« Et, alors, pendant le jour, elle tissait la grande toile, et, pendant la nuit, ayant allumé les torches, elle la défaisait. [...] Mais quand vint la quatrième année, et quand les saisons recommencèrent, une de ses femmes, sachant bien sa ruse, nous la dit. Et nous la trouvâmes défaisant sa belle toile. Mais, contre sa volonté, elle fut contrainte de l'achever. »

Extrait de l'odyssée d'Homère

Remerciements

Tant de personnes ont contribué à l'achèvement de ce long travail qu'il m'est impossible de tous les citer... mais ce n'est pas une raison pour ne pas essayer.

Je remercie bien sûr tout particulièrement Andreas Kleinschmidt pour m'avoir ouvert les portes des neurosciences et pour sa confiance. J'ai énormément appris à ses côtés.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Yves Samson pour m'avoir soutenue tout au long de ce travail. Ses conseils en ont considérablement amélioré la qualité. Sa disponibilité, ses encouragements et sa bienveillance sont pour moi inestimables. Je le remercie du fond du cœur pour la manière dont il a su me guider depuis mon internat et pour me donner la chance de continuer mon parcours à ses côtés.

Assia Jaillard-Hommel et Norbert Nighoghossian m'ont fait l'honneur d'accepter la charge de rapporteur : je les remercie pour leur réactivité, leur disponibilité et le temps qu'ils ont consacré à ce travail.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de Neuroimagerie Cognitive pour leur accueil chaleureux et le climat sympathique dans lequel ils m'ont permis de travailler pendant mes deux années de poste d'accueil. Je pense tout particulièrement à Clio Coste, Lucie Charles, Catherine Wacogne, Baptiste Gauthier : les nombreuses discussions que j'ai pu avoir avec chacun m'ont beaucoup apportée. Je tiens également à remercier tout particulièrement Sepideh Sadaghiani qui a guidé mes premiers pas et Gaël Varoquaux qui a guidé tous les autres. Sans eux ce travail n'aurait pu se faire.

Je tiens à remercier chaleureusement mes collègues du service des Urgences Cérébrovasculaires pour leur soutien : Sophie Crozier, Sandrine Deltour, Anne Léger, Raphaël Le Bouc et Charlotte Rosso. Je suis fière d'appartenir à cette famille dont les valeurs vont bien au-delà de la neurologie vasculaire. Charlotte, tu sais que depuis toutes ces années ton exemple et tes conseils m'ont donné le courage de continuer ; merci de m'avoir poussé !

Je souhaite associer à ce travail mes collègues de rééducation : Pascale Pradat-Diehl, Anne Peskine, Sophie Dupont et Chiara Zavanone. Je leur suis reconnaissante de m'avoir appris qu'il y avait une vie après la phase aiguë et qu'il était passionnant de s'y consacrer.

Je remercie également toute l'équipe du CENIR où les IRM se sont déroulées dans la bonne humeur, ainsi que Marie Gaudron, Patricia Vargas et Frédéric Humbert avec qui j'ai partagé les joies de l'inclusion, des évaluations et des acquisitions. Travailler avec eux étaient un vrai plaisir !

Un grand merci également à Valentin Wyart pour avoir pris le temps de lire ce manuscrit et pour ces conseils toujours avisés.

Il m'est impossible d'oublier mes amis de toujours comme d'aujourd'hui, qui ont patiemment enduré mes humeurs et mes silences. Anne-Claude, Karin, Delphine, Stéphanie, Caroline, Clémentine, Claire, Marie, Julien et Julien, Sylvain, Pierre-Alexandre, Gaëtan, Fred, Vincent... votre amitié m'est précieuse et je vous promets de mieux en prendre soin.

Ma profonde gratitude va également à mes parents pour m'avoir toujours poussée mais aussi soutenue. J'espère qu'ils ne me reprocheront pas mon manque d'originalité en marchant dans leur pas...

Toute ma reconnaissance va à Dorian pour m'avoir supportée au quotidien. J'espère qu'il sera heureux de tourner cette page avec moi ! Et enfin bien sûr, je remercie Anton, mon petit Ange, pour avoir ensoleillé ces trois dernières années. Aucun mot n'est assez fort pour leur témoigner ma gratitude. J'espère qu'ils seront fiers de moi.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

(classées par ordres alphabétiques)

ACI	Analyse en composante indépendante
AIC	Accident ischémique cérébral
ARM	Angiographie par résonnance magnétique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BOLD (signal)	Blood-oxygen-level dependent (signal)
CF	Connectivité fonctionnelle
contra-CF	Connectivité fonctionnelle contralésionnelle
dHb	Désoxyhémoglobine
DTI	Diffusion tensor imaging
EEG	Electroencéphalogramme
EPI	Echo planar imaging
FA	Fraction d'anisotropie
hrf	hemodynamic response fonction
ICF (index de)	Intégrité de la connectivité fonctionnelle (index de)
inter-CF	Connectivité fonctionnelle interhémisphérique
ipsi-CF	Connectivité fonctionnelle ipsilésionnelle
IQR	Inter-quartile range
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
LCR	Liquide céphalo-rachidien
M1	Cortex moteur primaire
MEG	Magnétoencéphalographie
MIF	Mesure d'indépendance fonctionnelle
mRS	modified Rankin scale
ROC (courbe)	Receiver operating characteristics (courbe)
ROI	Region of interest
tDCS	Transcranial direct curent stimulation
TEP	Tomographie par émission de positons
TIV	Thrombolyse intra-veineuse
TMS	Transcranial magnetic stimulation
TR	Temps de répétition
UNV	Unité neurovasculaire

SOMMAIRE

PARTIE I : Données de la littérature

Principes de l'IRM fonctionnelle au repos et application à la récupération après infarctus cérébral

1.	Etude des réseaux de repos en IRM fonctionnelle.....	17
1.1.	LA CONNECTIVITE CEREBRALE.....	17
1.1.1	LA CONNECTIVITE STRUCTURELLE OU ANATOMIQUE	18
1.1.2	LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE	19
1.1.2.1	<i>Relation entre connectivité structurelle et fonctionnelle</i>	<i>19</i>
1.1.2.2	<i>Méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle</i>	<i>20</i>
1.1.3	LA CONNECTIVITE EFFECTIVE	21
1.2.	PRINCIPES DE L'IRM FONCTIONNELLE AU REPOS.....	21
1.2.1	ORIGINE DU CONTRASTE IRMf	21
1.2.2	UTILISATION DE L'IRMf LORS DE LA REALISATION D'UNE TACHE	23
1.2.3	ETUDE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE EN IRMf AU REPOS.....	24
1.2.3.1	<i>Robustesse des réseaux fonctionnels identifiés.....</i>	<i>25</i>
1.2.3.2	<i>Liens étroits entre activités spontanée et lors d'une tâche</i>	<i>27</i>

1.2.3.3 <i>Modulation de la connectivité des réseaux de repos par la stimulation trans-crânienne</i>	28
1.2.3.4 <i>Principaux facteurs confondants</i>	29
1.2.4 METHODES D'ANALYSES DES FLUCTUATIONS DU SIGNAL BOLD AU REPOS	30
1.2.4.1 <i>Prétraitement des images</i>	30
1.2.4.2 <i>Analyse statistique de la connectivité fonctionnelle</i>	31
2. Récupération post-AVC	33
2.1. L'AVC : UNE PATHOLOGIE POURVOYEUSE DE HANDICAP	33
2.1.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	33
2.1.2 INTERET DU SCORE DE RANKIN MODIFIE DANS L'EVALUATION DU HANDICAP	33
2.1.3 L'AGE ET LE SCORE NIHSS : DEUX PUISSANTS PREDICTEURS DE HANDICAP.....	36
2.1.4 IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LE HANDICAP	38
2.1.4.1 <i>Les traitements de la phase aiguë</i>	38
2.1.4.2 <i>Les traitements influençant la récupération</i>	40
2.2. LES MECANISMES DE LA RECUPERATION	41
2.2.1 DONNEES CLINIQUES	41
2.2.2 LES CONCEPTS D'ORGANISATION CEREbraLE: DE LA PHYSIOLOGIE A LA PATHOLOGIE	43
2.2.2.1 <i>Les approches localisationniste et connectiviste</i>	43
2.2.2.2 <i>Intérêt croissant pour la dysconnexion : le concept de diaschisis</i>	45
2.2.2.3 <i>Les concepts de la récupération</i>	47

2.2.3 L'APPORT DES ETUDES EXPERIMENTALES.....	48
2.2.3.1 L'étude du métabolisme de repos	48
2.2.3.2 Les études d'activation TEP/IRMf	49
2.2.3.3 L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos.....	50
2.2.3.4. Rôle clé de certaines atteintes	52

3. Application de l'IRMf au repos pour l'étude de la récupération post-AVC.....55

3.1. DIMINUTION DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE APRES UN INFARCTUS CEREBRAL	56
3.1.1 DIMINUTION DE LA CONNECTIVITE INTERHEMISPHERIQUE	56
3.1.2 IMPACT SUR LA CONNECTIVITE INTRAHEMISPHERIQUE	58
3.2. IMPACT DE L'AIC SUR L'ARCHITECTURE DES RESEAUX	59
3.3. MODIFICATIONS DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE : LE REFLET DE LA CONNECTIVITE STRUCTURALE ?	61
3.4. MODIFICATIONS DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE : QUEL IMPACT CLINIQUE ?.....	63
3.4.1 REFLET DES PERFORMANCES	63
3.4.2 PRONOSTIC DU HANDICAP	64
3.5. LIMITES DES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	65

PARTIE II : Partie expérimentale :

Impact du handicap sur la connectivité fonctionnelle d'une cohorte de patients victimes d'un infarctus cérébral

1. Introduction 81

1.1. OBJECTIFS 81

1.2. METHODES..... 82

1.2.1 RECRUTEMENT DES SUJETS 82

1.2.2 DONNEES IRM 83

1.2.2.1 *Prétraitement des données d'imagerie* 83

1.2.2.2 *Cartographie des lésions* 84

1.2.3. IDENTIFICATION DES RESEAUX DE REPOS 84

1.2.3.1 *Réalisation de cartes de connectivité fonctionnelle*..... 84

1.2.3.2 *Définition des trente-six ROI caractérisant les 7 réseaux testés* 87

1.2.3.3 *Extraction du signal et calcul des coefficients de corrélation* 89

1.2.4 DEFINITION DES TERMES DE CONNECTIVITE 89

2. Identification des réseaux dans une cohorte de sujets sains..91

2.1. IDENTIFICATION DES RESEAUX DE REPOS..... 91

2.2. CARACTERISTIQUE DES RESEAUX DE REPOS ETUDIES CHEZ LES SUJETS SAINS 93

3. Application individuelle : détection des patients à partir de leur matrice de corrélation 97

3.1.	OBJECTIF & COMPLEMENTS METHODOLOGIQUES	97
3.2.	RESULTATS	99
3.3.	DISCUSSION	100

4. Diminution globale de la CF des réseaux de repos chez les patients handicapés (mRS 2-5) 101

4.1.	OBJECTIF & COMPLEMENTS METHODOLOGIQUES	101
4.2.	RESULTATS	101
4.2.1	POPULATION ETUDIEE.....	101
4.2.2	DIMINUTION DIFFUSE DE LA CONNECTIVITE DES RESEAUX DE REPOS CHEZ LES PATIENTS HANDICAPES	102
4.2.3	IMPACT DU HANDICAP ET NON DE LA SEVERITE DE HANDICAP	105
4.2.4	IMPACT DES LESIONS ISCHEMIQUES	106
4.3.	DISCUSSION	110
4.3.1	PATIENTS SANS HANDICAP	111
4.3.2	PATIENTS AVEC HANDICAP SEQUELLAIRE	111
4.3.3	IMPACT DES CO-VARIABLES	113

5. Analyse individuelle de la connectivité intra-réseau : l'index d'intégrité de la connectivité fonctionnelle (Index ICF) prédicteur de l'indépendance fonctionnelle 115

5.1.	OBJECTIFS ET COMPLEMENTS METHODOLOGIQUES.....	115
5.2.	RESULTATS	117
5.2.1	PREDICTION DU MRS 0-1 PAR L'INDEX ICF.....	118
5.2.2	CHOIX DU SOUS-TYPE DE CONNECTIVITE	119
5.2.3	IMPACT DU DEGRE DE HANDICAP	119
5.2.4.	IMPACT DES ROI LESEES.....	121
5.2.5	MODELE DE REGRESSION LOGISTIQUE DANS LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS AYANT UN AVC MINEUR ET MODERE.....	122
5.3.	DISCUSSION	123

Partie III : Synthèse et perspectives.....125

Partie IV : Bibliographie.....131

Partie V : Annexe.....147

Partie I

Données de la littérature :

Principes de l'IRM fonctionnelle au repos et application à la récupération après infarctus cérébral

1. Etude des réseaux de repos en IRM fonctionnelle

1.1. La connectivité cérébrale

L'organisation du fonctionnement cérébral repose sur deux principes fondamentaux: la ségrégation et l'intégration de l'information. La ségrégation fonctionnelle se rapporte à l'existence de régions cérébrales spécialisées dans une fonction donnée. Cependant ces régions cérébrales ne fonctionnent pas isolément les unes des autres: elles constituent des nœuds, interconnectés et interagissant de manière cohérente et dynamique pour traiter une information, faisant émerger le concept d'intégration fonctionnelle [1]. La structure corticale supportant une fonction donnée peut ainsi être considérée comme un ensemble d'aires corticales spécialisées, dont l'union est médiée par l'intégration fonctionnelle [2]. Initialement opposées (cf 2.2.2.2 de ce même chapitre), spécialisation fonctionnelle et intégration fonctionnelle ne sont donc pas exclusives, mais complémentaires.

L'étude de la connectivité entre ces régions cérébrales plus ou moins distantes apparaît ainsi comme un enjeu majeur pour la compréhension des fonctions cérébrales, à la fois en physiologie et en pathologie. On distingue trois types de connectivité [3] qui sont schématisés sur la figure 1 et qui vont être développés dans les chapitres suivants :

- la **connectivité structurelle**, correspondant aux voies anatomiques existant entre deux régions distantes
- la **connectivité fonctionnelle**, sur laquelle va porter ce travail de thèse, définie comme la corrélation temporelle existant entre des structures proches ou distantes,
- la **connectivité effective** qui reflète l'influence qu'un système neural exerce sur un autre système neural, apportant une notion de direction du signal et donc une information de causalité à la connectivité fonctionnelle,

L'étude des connectivités fonctionnelles et effectives, sous-tendues par la connectivité structurelle, permet la caractérisation des systèmes fonctionnels ou **réseaux** impliquant des zones réparties à travers l'encéphale.

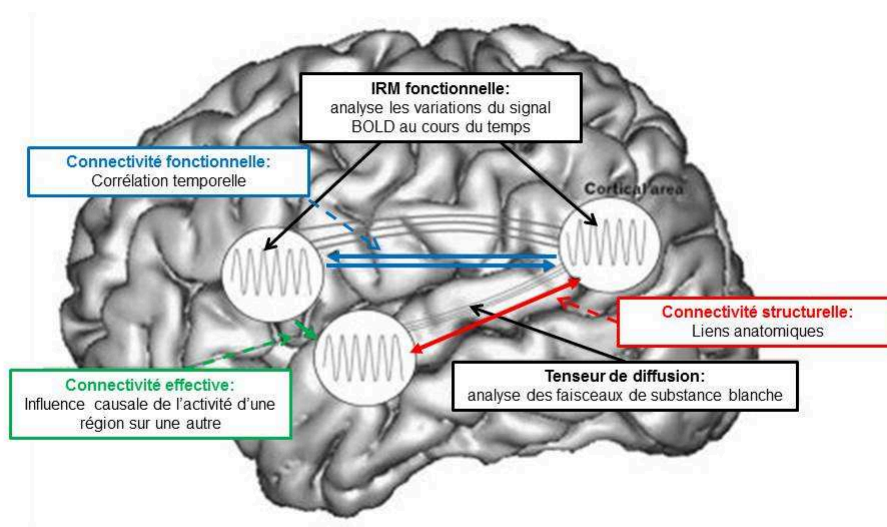


Figure 1 : les différents types de connectivité cérébrale d'après Guye et al, 2008 [4]

La tractographie permet l'étude de la connectivité anatomique (en rouge) par l'analyse des faisceaux de substance blanche reliant les différentes aires corticales et les noyaux gris entre eux. L'IRM fonctionnelle étudie les corrélations entre le dérours temporel du signal BOLD en différentes régions du cerveau et analyse ainsi la connectivité fonctionnelle (simple corrélation entre les fluctuations du signal BOLD, en bleu) et la connectivité effective (lien causal de l'activité d'une région sur une autre, en vert).

1.1.1. La connectivité structurelle ou anatomique

La connectivité anatomique correspond à l'ensemble des connexions structurelles liant des unités neuronales. Elle repose à la fois sur des connexions « locales », permettant de synchroniser l'activité à partir de la cyto-architecture locale, et des connexions « à large échelle » supportées par des réseaux de fibres blanches [1]. C'est sur ces connexions inter-régionales que portent l'essentiel des données obtenues chez l'homme.

Si ces connaissances ont longtemps reposé sur des études *post-mortem*, l'essor de la tractographie permet dorénavant une étude *in vivo* et non invasive. L'IRM en tenseur de diffusion (DTI) permet ainsi par inférence d'identifier les grands faisceaux anatomiques de substance blanche (pour revue voir Johansen-Berg et Rushworth, 2009 [5]).

En parallèle de la tractographie, d'autres techniques non-invasives se sont développées, utilisant par exemple l'analyse des covariances de l'épaisseur corticale (pour revue voir Alexander-Bloch et al, 2013 [6]).

1.1.2. La connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle repose sur la corrélation temporelle existant entre l'activité d'unités neuronales distinctes [7]. Elle représente le lien dynamique existant entre les différentes régions constituant un réseau donné. En d'autres termes, le concept de connectivité fonctionnelle repose sur l'hypothèse que deux régions (ou plus) appartiennent à un même réseau si le déroulement temporel de leur activité (par exemple déroulement temporel du signal BOLD enregistré dans ces régions en IRMf) est corrélé.

1.1.2.1. *Relation entre connectivité structurelle et fonctionnelle*

Les corrélations temporelles définissant la connectivité fonctionnelle sont considérées comme le résultat d'interactions neuronales à travers les connexions anatomiques. La connectivité fonctionnelle est donc largement contrainte par la connectivité structurelle et toute modification anatomique entraînera une perturbation de la connectivité fonctionnelle. Il existe par exemple une diminution du degré de corrélation inter-hémisphérique de l'activité spontanée chez les patients présentant une dysconnexion calleuse [8].

On ne peut néanmoins réduire la connectivité fonctionnelle à la connectivité structurale (pour revue, voir Damoiseaux et Greicius, 2009 [9]).

- D'une part, **la connectivité fonctionnelle entre deux aires cérébrales n'implique pas l'existence d'une connexion anatomique directe** entre ces deux aires, puisque la corrélation de l'activité neuronale de ces aires peut être le résultat d'une **médiation par une troisième aire** (ou une série d'autres aires). Vincent et al [10] ont ainsi montré que chez le primate, si la synchronisation fonctionnelle était maximale entre des régions reliées par des faisceaux de substance blanche, il existait également une connectivité fonctionnelle entre des régions visuelles dépourvues de connexions anatomiques directes. Chez l'homme, la modélisation mathématique a montré que la connectivité anatomique existant entre des unités corticales ne permettait pas de rendre compte de l'ensemble des dysfonctions observées en réponse à la lésion de l'une de ces unités [11]. Cela a également permis d'identifier des connexions fonctionnelles fortes entre des régions non anatomiquement directement reliées, en partie expliquées par des connexions structurales indirectes [12].

- D'autre part, la notion de connectivité fonctionnelle diffère de la connectivité anatomique dans le sens où **une connexion anatomique peut être utilisée (et devenir fonctionnelle) ou non** dans l'accomplissement d'une tâche. Une autre illustration de ce caractère dynamique est la relative désactivation du mode par défaut lors de tâches cognitives de haut niveau comme nous le verrons plus loin [13].
- Enfin, **les interactions fonctionnelles peuvent contribuer à la structuration du substrat anatomique sous-jacent**. La formation de nouvelles connexions et l'élimination de certaines déjà existantes sont largement conditionnées par les fonctions exécutées, les axones les plus utilisés possédant un avantage compétitif sur les autres (pour revue voir Van Oyen, 2001 [14]). Ces modifications pourraient jouer un rôle clé dans la récupération post-AVC en permettant une réorganisation fonctionnelle de régions anatomiquement indemnes.

1.1.2.2. Méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle

Les méthodes utilisées pour rendre compte de la connectivité fonctionnelle *in vivo* et de manière non invasive chez l'homme sont nombreuses.

Les méthodes d'électrophysiologie (EEG, MEG) ont une excellente précision temporelle, mais une résolution spatiale limitée ne permettant d'accéder qu'à la connectivité fonctionnelle entre des grandes régions du cerveau.

Les techniques d'imagerie ont permis d'améliorer la résolution spatiale et donc d'accéder à une meilleure précision dans la localisation des structures connectées. La tomographie par émission de positons (TEP), utilisée depuis les années 70, utilise le lien entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral pour cartographier les régions simultanément activées grâce à l'injection d'un produit radioactif émetteur de positons. L'IRMf, utilisée depuis les années 90, s'est largement imposée car elle a l'avantage d'être nettement moins invasive que la TEP (pas de traceur radioactif). Elle repose également sur les variations hémodynamiques secondaires à l'activité neuronale. Utilisée dans ce travail de thèse, cette technique sera largement développée par la suite dans ce mémoire (voir 1.2 dans ce même chapitre).

1.1.3. La connectivité effective

La connectivité fonctionnelle permet de refléter les corrélations temporelles existant entre des structures cérébrales distantes, mais sans apporter d'informations sur le sens de ces interactions. La connectivité effective repose quant à elle sur la modélisation des influences d'une région causale sur une autre (pour revue, voir Friston, 2011 [3]). Ce type de connectivité ne sera pas développé dans ce travail.

1.2. Principes de l'IRM fonctionnelle au repos

1.2.1. Origine du contraste IRMf

Le principe de l'IRM fonctionnelle (IRMf) repose sur la variabilité des propriétés magnétiques de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes qui joue le rôle de produit de contraste endogène. En effet :

- sous sa forme désoxygénée ou désoxyhémoglobine (dHb), l'hémoglobine contient des atomes de fer présentant des électrons libres, ce qui perturbe localement le champ magnétique
- à l'inverse, sous sa forme oxygénée ou oxyhémoglobine, l'appariement des électrons confère à l'hémoglobine une susceptibilité magnétique négative.
- Les différences de susceptibilité magnétique entre ces deux formes sont responsables d'un gradient de champ magnétique :
- Lors du temps précoce de l'activité neuronale, la consommation d'oxygène liée à cette activité entraîne un gradient de champ magnétique microscopique intraglobulaire (intravasculaire) qui va s'étendre jusque dans le milieu périvasculaire. Il est responsable d'un déphasage des spins (protons) tissulaires dans le voisinage des vaisseaux ce qui entraîne une chute mineure de l'intensité de signal.
- Secondairement, l'accroissement de flux consécutif à l'activité métabolique va enrichir le compartiment vasculaire en oxyhémoglobine, ce qui entraîne une diminution relative de la concentration locale en dHb et une augmentation associée du

signal. Ce phénomène constitue la réponse BOLD (Blood Oxygenation Level Dependant) [15] qui est schématisée sur la figure 2.

Le signal atteint son maximum dans les 4 à 6 secondes suivant l'augmentation de l'activité neuronale. À l'arrêt de la phase d'activation, le flux et le volume sanguins vont diminuer, ce qui se traduit par un retour progressif de l'intensité de signal vers la ligne de base.

La séquence utilisée pour enregistrer ces variations est de type Écho-Planar (EPI) (séquence écho de gradient sensibilisée aux effets de susceptibilité magnétique). Sa sensibilité accrue à de faibles variations locales du champ magnétique est d'autant plus importante que l'intensité du champ magnétique est élevée.

La réponse enregistrée est communément appelée « réponse hémodynamique » ou hrf (*hemodynamic response function*). Ce « couplage neurovasculaire » (activité neuronale → cascade métabolique → variation hémodynamique) permet ainsi l'étude indirecte des variations de l'activité neuronale.

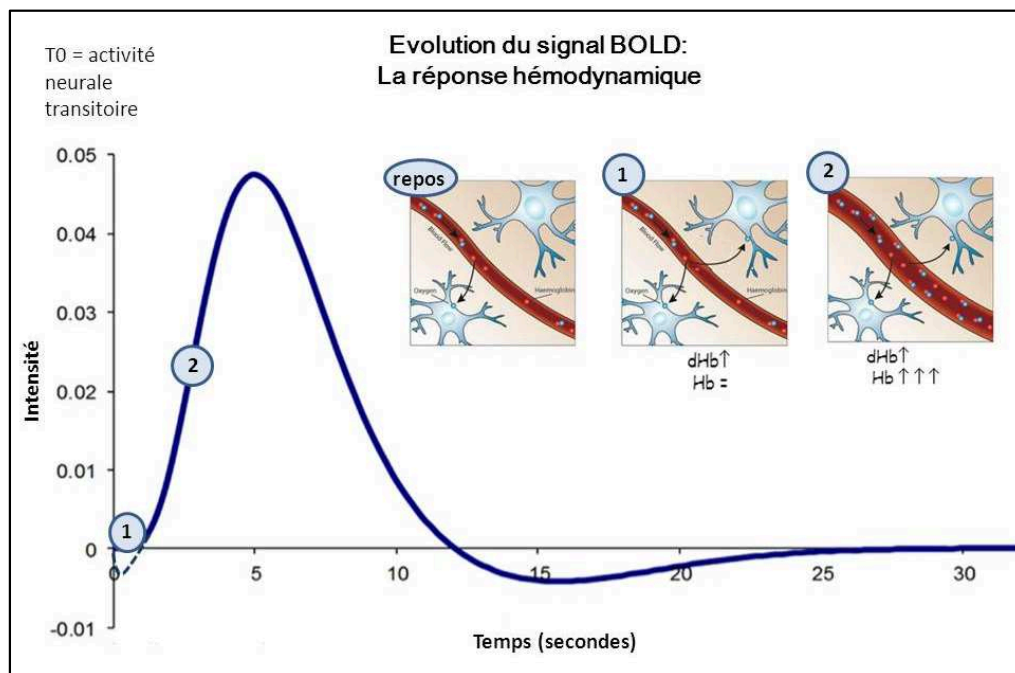


Figure 2 : modélisation de l'évolution du signal BOLD en réponse à une activité neuronale transitoire.

Au décours immédiat de cette activation, augmentation de la consommation d'oxygène (1), rapidement suivie d'une augmentation du débit sanguin local (2) entraînant une diminution du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine et une augmentation du signal BOLD.

1.2.2. Utilisation de l'IRMf lors de la réalisation d'une tâche

Depuis les années 1990 [16], l'IRMf a largement été utilisée pour analyser les structures cérébrales impliquées dans la réalisation d'une tâche donnée. Dans ce cas, il est nécessaire de comparer les fluctuations du signal BOLD lors de la réalisation de la tâche avec un état de référence (état neutre : par exemple, phases d'écoute de mots alternées avec phases de silence ; ou tâche contraste : par exemple écoute de mots avec phase d'écoute de non-mots) pour identifier les zones cérébrales impliquées, c'est-à-dire spécifiquement activées par la tâche étudiée. La figure 3 illustre ce principe à travers l'exemple d'un paradigme en bloc, qui est l'un des paradigmes les plus utilisés pour l'analyse des fluctuations du signal de BOLD dans une tâche.

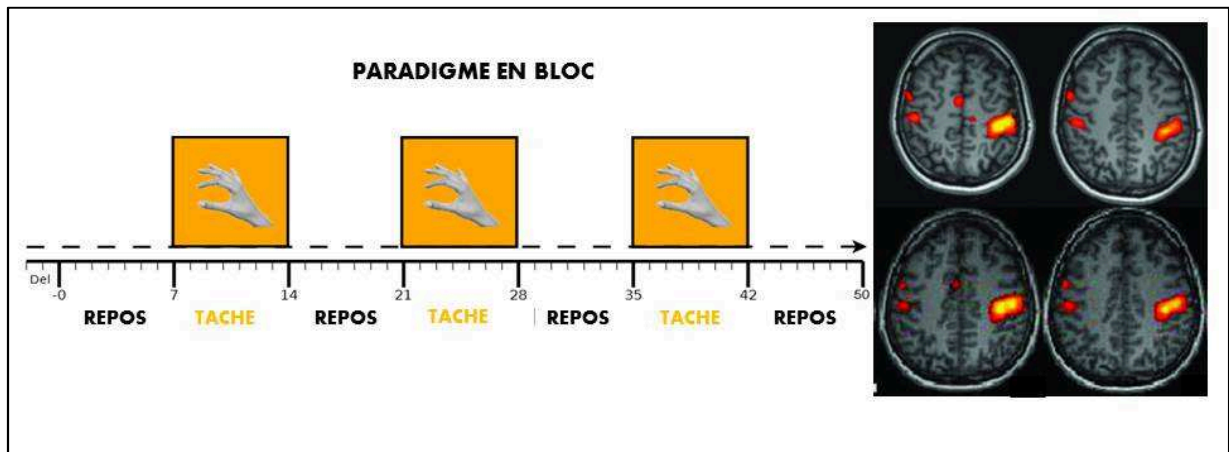


Figure 3 : principe de l'IRM fonctionnelle de tâche (exemple de paradigme en bloc).

Le sujet alterne des mouvements d'ouverture/fermeture de la pince pouce/index droite et des phases de repos (paradigme dit en bloc). L'analyse des fluctuations du signal en soustrayant ces deux conditions permet de mettre en évidence une activation maximale au sein du cortex moteur primaire gauche mais aussi au sein de structures motrices secondaires (aire motrice supplémentaire, cortex pré-moteur...).

Les études utilisant l'IRMf de tâche pour identifier les zones activées lors de la réalisation d'une tâche donnée ont très largement contribué à notre connaissance du fonctionnement cérébral. Néanmoins, le principe même de cette technique impose d'avoir rigoureusement choisi le protocole d'étude. En effet les résultats obtenus, et donc l'interprétation qui en découle, sont dépendants du paradigme utilisé (déroulement de la tâche, choix de la tâche contraste, etc.). Par ailleurs, ces études ne pourront par définition porter que sur des sujets

capables de réaliser la tâche étudiée. Un sujet trop handicapé pour la réaliser est nécessairement exclu, ce qui limite l'apport de ces études dans les pathologies responsables d'un déficit neurologique. Comme nous le verrons plus loin, cette problématique est cruciale dans l'AVC.

1.2.3. Etude de la connectivité fonctionnelle en IRMf au repos

La connectivité fonctionnelle peut être étudiée chez un sujet au repos, auquel il est simplement demandé de rester immobile, sans s'endormir. L'analyse des données visera alors à **identifier les régions cérébrales au sein desquelles le signal BOLD fluctue spontanément de façon synchrone**. Biswal et al. [17] ont été les premiers à rapporter l'existence d'une corrélation entre l'activité spontanée des cortex somato-moteurs droit et gauche alors que le sujet ne faisait aucun mouvement réel ou imaginé (cf. figure 4). Ceci impliquait que les fluctuations de l'activité cérébrale au repos n'étaient donc pas un bruit aléatoire mais une activité organisée et stable.

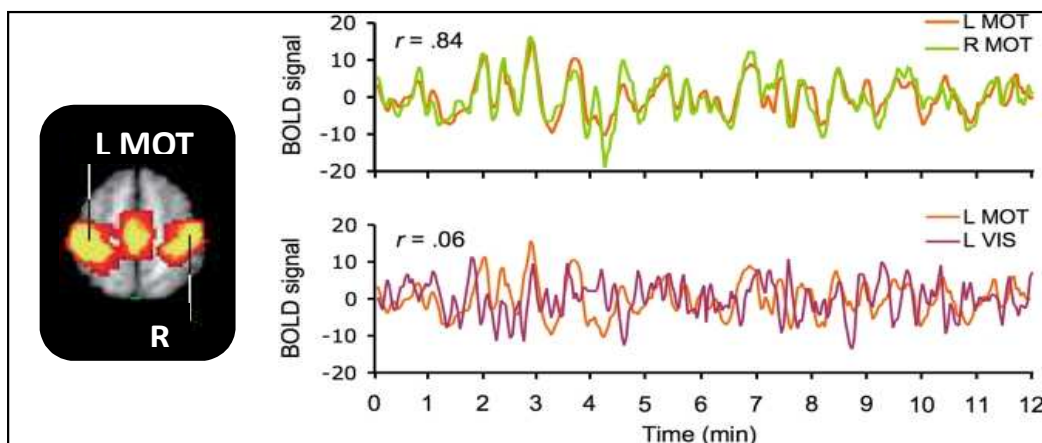


Figure 4 d'après VanDijk et al. 2010 [18]: le réseau moteur au repos

les fluctuations du signal BOLD sont corrélées dans le temps entre les régions appartenant à un même réseau fonctionnel. A gauche : carte de connectivité du réseau moteur. A droite : exemple de tracés pour un sujet sain au repos mettant en évidence la corrélation du signal BOLD entre les cortex moteurs primaires droit et gauche mais pas entre le cortex moteur et le cortex visuel. Le coefficient de corrélation r permet une évaluation quantitative de cette connectivité fonctionnelle (L, left; R, right; MOT, motor cortex; VIS, visual cortex).

Ces résultats ont par la suite été répliqués à de nombreuses reprises [19], [20], prouvant la robustesse de ces premières constatations. Différents réseaux (visuels, auditifs, attentionnels, mode par défaut...), dont les propriétés seront développées plus loin, ont été décrits depuis.

Les fluctuations spontanées définissant ces réseaux de repos sont lentes, inférieures à 0,1 Hz soit plus de 10 secondes, ce qui est particulièrement adapté à l'IRMf compte tenu du délai de la réponse hémodynamique imposé par le contraste BOLD comme nous l'avons vu précédemment [21].

L'intérêt pour l'activité cérébrale de repos est bien antérieur aux premières descriptions des réseaux de repos, notamment grâce à l'étude du métabolisme cérébral en tomographie à émissions de positons (cf. paragraphe 2.2.3.1. de ce chapitre). En effet, le cerveau consomme à lui seul 20% des dépenses énergétiques de l'organisme, essentiellement dédiées à son activité spontanée puisque les variations de métabolisme observée lors d'une tâche sont inférieure à 5% [22].

1.2.3.1. Robustesse des réseaux fonctionnels identifiés

En 20 ans, l'étude de la cohérence des fluctuations spontanées du signal BOLD a permis d'identifier différents réseaux fonctionnels, dont le nom renvoie aux propriétés connues des zones corticales impliquées. Le réseau somato-moteur déjà mentionné a été le premier réseau décrit au repos [17]. La connectivité spontanée des autres aires primaires est également très reproductible, que ce soit pour les réseaux visuel ou auditif [20]. Des réseaux fonctionnels renvoyant à des tâches cognitives plus élaborées ont également été décrits, comme pour le langage [20], [23] les processus attentionnels et exécutifs [24]–[26].

L'intérêt porté à l'activité de repos a également permis d'identifier un réseau appelé « mode par défaut », correspondant aux régions corticales au sein desquelles la synchronie est plus forte au repos que lors d'une tâche quelle qu'elle soit, et dont le signal au repos est anticorrélé avec celui des régions classiquement impliquées dans des processus cognitifs de haut niveau [13], [27]. La figure 5 illustre les principaux réseaux décrits.

Bien que ces fluctuations spontanées soient lentes ($< 0,1$ Hz), elles semblent corrélées aux différentes bandes EEG, suggérant que chaque réseau fonctionnel est caractérisé par une signature électrophysiologique qui lui est propre [28]. Les fluctuations du signal BOLD au

sein du mode par défaut seraient ainsi corrélées au rythme bêta, plus particulièrement aux fréquences comprises entre 17 et 23 Hz [29].

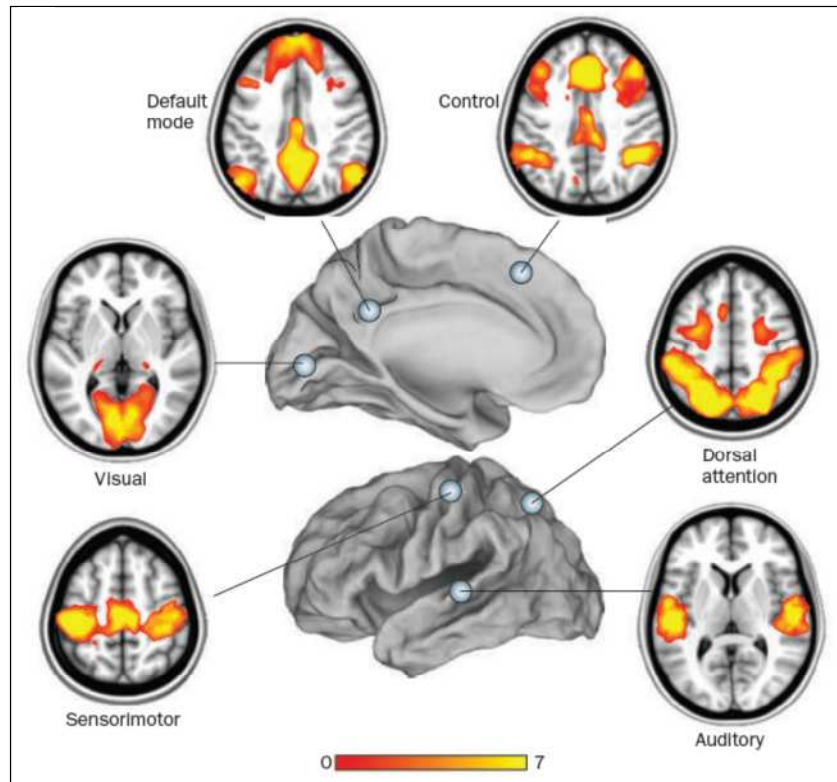


Figure 5 de Zhang et Raichle, 2010 [30]: exemple de réseaux de repos

L'activité cérébrale intrinsèque se synchronise entre différentes régions corticales, définissant ainsi un certain nombre de réseaux fonctionnels. En comparant l'activité neurale enregistrée au sein d'une région cible (ROI = cercles bleus) et celle du reste du cerveau on peut générer une carte de connectivité montrant l'ensemble des régions au sein desquels l'activité est synchrone de celle de la ROI choisie.

Cette cohérence de l'activité spontanée au sein des réseaux est particulièrement stable et persiste aussi bien lors d'une tâche (cf paragraphe suivant) que lors du sommeil ou d'une sédation légère [22].

Elle semble pour partie présente dès le plus jeune âge puisqu'un certain nombre de réseaux (réseaux somato-moteur, visuel...) sont retrouvés chez des prématurés évalués à leur terme théorique [31]. Elle évolue cependant avec la maturation cérébrale puisque les connexions entre des régions distantes apparaissent quant à elles plus tard dans le développement [32]. A l'autre extrémité de la vie, la connectivité fonctionnelle s'altérerait avec le vieillissement

physiologique, notamment au sein du mode par défaut avec des résultats corrélés aux performances exécutives des sujets [33].

1.2.3.2. Liens étroits entre activités spontanée et lors d'une tâche

L'ensemble des réseaux décrits au repos reflète les résultats des études d'activation lors d'une tâche. Smith et al. [34] ont comparé leurs données fonctionnelles de repos à une revue de la littérature des réseaux identifiés par les études de tâche en imagerie fonctionnelle. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que **ces réseaux fonctionnels sont en réalités « actifs » en permanence**.

Le pattern de connectivité fonctionnelle au repos pour une région donnée permettrait dans une certaine mesure de **prévoir son activité lors d'une tâche** : par exemple, le degré de latéralisation du réseau de repos somato-moteur d'un sujet semble prédire son degré de latéralisation dans une tâche de finger-tapping [35]. Ces résultats ne sont pas spécifiques du réseau moteur, puisque des fluctuations de l'activité spontanée au sein des réseaux attentionnels et auditifs ont pu être corrélées aux performances de sujets exécutant une tâche de détection d'un stimulus auditif [36].

Les différences de connectivité au repos pourraient également rendre compte d'une partie de la **variabilité inter-individuelle pour une tâche donnée**. Ainsi, la force de la corrélation au repos entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus frontal médian (appartenant au mode par défaut) serait positivement liée aux performances en mémoire de travail [37]. De même, la variabilité de performance lors d'un test de Stroop a été corrélée à la connectivité fonctionnelle spontanée entre le cortex cingulaire dorsal antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral [38].

Enfin, les fluctuations de l'activité spontanée participeraient à la **variabilité intra-individuelle**. Dans une tâche de finger tapping droit, les variations de l'activation du cortex moteur primaire gauche observées au cours des essais sont significativement liées aux variations de la corrélation entre les fluctuations spontanées du signal BOLD dans les cortex moteurs primaires droit et gauche [39].

1.2.3.3. Modulation de la connectivité des réseaux de repos par la stimulation trans-crânienne

La stimulation trans-crânienne non invasive, regroupant la stimulation magnétique (transcranial magnetic stimulation ou TMS) et la stimulation électrique (transcranial direct current stimulation ou tDCS), peut moduler la connectivité des réseaux de repos.

Eldaief et al.[40] ont rapporté des modifications de la connectivité fonctionnelle au sein du mode par défaut après application de TMS répétée (rTMS) au lobule pariétal postéro-inférieur gauche, région clé de ce réseau. L'utilisation d'une rTMS basse fréquence (inhibitrice) était spécifiquement responsable d'une augmentation de la connectivité entre le site de stimulation et l'hippocampe, alors qu'une rTMS haute fréquence (excitatrice) entraînait une diminution diffuse de la connectivité entre les différentes régions corticales de ce réseau, mais sans effet sur la connectivité avec l'hippocampe. Dans les deux cas, la connectivité au sein d'autres réseaux (somato-moteur, visuel ou auditif) était inchangée.

Des résultats similaires ont été rapportés en appliquant de la tDCS au cortex moteur primaire [41]. L'utilisation d'une tDCS anodique (excitatrice) était associée à une augmentation de la connectivité entre M1 et le thalamus homolatéral, ainsi qu'entre le noyau caudé homolatéral et les cortex pariétaux. À l'inverse, l'application d'une tDCS cathodique (inhibitrice) diminuait la connectivité entre M1 et le putamen controlatéral.

Bien que des résultats différents aient par la suite pu être rapportés, ces études prouvent que la stimulation transcrânienne affecte la connectivité fonctionnelle de repos.

L'utilisation de cette technique pour la rééducation des patients victimes d'un AVC représente actuellement un grand espoir (pour revue, voir Wessel et al 2015 [42]). Certains protocoles de recherche utilisant la stimulation cérébrale non invasive dans la rééducation post-AVC ont déjà utilisé des variations de connectivité fonctionnelle comme preuve de leur efficacité [43]–[45]. Si ce marqueur venait à être validé, la CF pourrait également aider à la définition de sous-groupes de patients pouvant tirer le maximum de bénéfice de ces nouveaux traitements.

1.2.3.4. Principaux facteurs confondants

Une différence fondamentale entre les études de l'activité spontanée et celles de tâche est que ces dernières impliquent généralement une moyenne à travers de nombreux essais. Ce moyennage élimine le bruit et diminue grandement le risque que l'effet observé soit un artefact. Dans les études de l'activité spontanée, le signal analysé est précisément ce bruit que les études de tâche cherchent à supprimer. Or ce signal est contaminé par des artefacts physiologiques (rythmes cardiaque et respiratoire) ou non (instabilité du scanner par exemple ou encore mouvements de la tête du patient) (pour revue, voir Fox, 2007 [22] et Murphy, 2013 [46]). Il existe deux principales approches pour limiter ces artefacts :

- Il est possible d'appliquer un filtre aux données afin de sélectionner les fréquences de fluctuations souhaitées. Compte tenu de la basse fréquence des fluctuations de l'activité intrinsèque ($\sim 0.1\text{Hz}$), les filtres fréquemment utilisés éliminent les fréquences inférieures à $\sim 0.01\text{Hz}$ et supérieures à $\sim 0.1\text{Hz}$. Ce dernier permet notamment d'éliminer les fluctuations liées à l'activité cardiaque ($\sim 1\text{Hz}$) ou aux mouvements respiratoires ($\sim 0.3\text{Hz}$). Cependant, il n'est utilisable que pour des temps de répétition court ($\text{TR} < 0.5\text{s}$) mais pas pour les TR les plus fréquemment utilisés (2 à 3 secondes) avec lesquels ce filtre se confondrait.
- L'autre solution consiste à enregistrer les bruits physiologiques au moyen de capteurs (capteurs de fréquences cardiaque ou respiratoire par exemple) puis à utiliser ces enregistrements comme régresseurs, via une régression linéaire. Parce que ce type d'enregistrement n'est pas toujours disponible et parce que ces capteurs ne tiennent pas compte des bruits non physiologiques, il est également possible d'utiliser comme régresseurs des régions d'intérêt (ROI) situées dans des régions cérébrales fortement influencées par ces bruits physiologiques, mais exemptes de signal neuronal comme le liquide céphalo-rachidien et la substance blanche. D'autres auteurs proposent également de régresser le signal global et les paramètres de recalage spatiaux.

Par ailleurs, le signal BOLD est sensible aux variations de perfusion cérébrale dans la mesure où il n'est que le reflet indirect de l'activité neuronale via le couplage neurovasculaire. Il a ainsi été montré que la microangioopathie cérébrale affectait spécifiquement les fluctuations lentes (0.07 à 0.12 Hz), contrairement aux fluctuations très lente (0.01 à 0.05 Hz) qui restaient préservées [47]. Cela pourrait affecter plus particulièrement certains réseaux comme le réseau fronto-pariétal [48].

1.2.4. Méthodes d'analyses des fluctuations du signal BOLD au repos

L'analyse des données recueillies doit répondre à différents objectifs :

- traiter les images pour permettre une analyse reproductible et des comparaisons inter-sujets ;
- filtrer le signal en éliminant le bruit non neuronal
- mettre en évidence les patterns des différents réseaux fonctionnels observables au moyen d'une analyse statistique [49]. Nous détaillerons ici les deux principales techniques classiquement utilisées, à savoir l'utilisation de régions d'intérêt et l'analyse en composantes indépendantes. Dans les deux cas, le résultat pourra être visualisé sous la forme d'une carte de connectivité représentant l'ensemble des voxels au sein desquels le signal BOLD fluctue de façon synchrone, définissant ainsi un réseau fonctionnel.

1.2.4.1. Prétraitement des images

Afin d'extraire l'information pertinente sur les réseaux fonctionnels de repos, les images acquises lors de l'IRMf (EPI) doivent subir plusieurs étapes de traitement:

La correction du décalage temporel d'acquisition des coupes : lors d'une acquisition fonctionnelle, un certain nombre de volumes (= acquisition de l'ensemble de l'encéphale) sont acquis successivement. Pour un même volume, les différentes coupes sont acquises successivement pendant un intervalle de temps appelé temps de répétition (TR). Une interpolation temporelle est donc nécessaire afin de compenser le décalage d'acquisition dans le temps entre la première et la dernière coupe d'un même volume.

La correction du mouvement : cette opération correspond à la correction des mouvements du sujet durant la séance d'acquisition. Le réalignement de la série d'images fonctionnelles s'effectue à partir d'un volume de référence, par exemple le premier volume de la série, en appliquant généralement des transformations rigides.

La normalisation spatiale : cette étape permet d'assigner chaque voxel de l'image au sein d'un cadre anatomique de référence. Des repères anatomiques sont utilisés pour centrer l'image (notamment les commissures antérieure (CA) et postérieure (CP)). Cette étape est

indispensable dans le contexte des études de groupe, car elle permet de contourner la variabilité anatomique interindividuelle. Ces transformations sont en général non rigides.

Le retrait du bruit : cf. I.1.2.3.4

1.2.4.2. Analyse statistique de la connectivité fonctionnelle

Il existe différentes méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle au repos. Les deux principales techniques permettant d'identifier les réseaux de repos (développées ci-dessous) sont l'utilisation de corrélations linéaires à partir des variations de signal au sein d'une région d'intérêt (utilisée dans ce travail) et l'analyse en composantes indépendantes.

En parallèle, d'autres techniques comme la théorie des graphes (non développées ici) permettent d'étudier l'architecture intra et inter-réseaux.

- Corrélation linéaire à partir d'une région d'intérêt :

Cette technique repose sur le choix d'une région d'intérêt (ROI) appartenant à un réseau donné. Les fluctuations du signal BOLD observées au sein de cette ROI pendant la session de repos sont ensuite corrélées aux fluctuations observées dans les autres voxels du cerveau pendant la même session par un modèle de régression linéaire [7], permettant d'identifier les voxels appartenant à ce réseau.

Afin d'éliminer la part du signal BOLD correspondant au bruit non neuronal, un certain nombre de régresseurs de nuisance (mouvements du patients, électrocardiogramme, bruit machine...) peuvent être utilisés lors de la régression linéaire (cf. prétraitement des données). La méthodologie utilisée pour la mesure des corrélations repose le plus souvent sur le calcul du coefficient de corrélation de Pearson [13], [27], mais il existe différentes alternatives paramétriques ou non [50].

- Analyse en composantes indépendantes :

L'Analyse en Composantes Indépendantes (ACI) est une méthode statistique exploratoire : contrairement à l'utilisation de ROI, elle ne nécessite pas d'hypothèse préalable. Elle permet de décomposer les fluctuations du signal BOLD observées sur l'ensemble du cerveau en composantes qui sont statistiquement les plus indépendantes possibles les unes des autres, en les classant en fonction de la part de variance du signal expliquée [51]. La figure 6 donne un exemple de cartes issues d'une ACI [52].

Les composantes sont séparées sans aucune information ou modélisation a priori, ni sur le dérours temporel, ni sur la localisation spatiale, sur la base du critère d'indépendance statistique des pixels (indépendance spatiale). L'avantage est double : deux cartes différentes correspondent en principe à deux réseaux différents sans qu'il soit nécessaire de connaître ces réseaux au préalable et cette technique permet également d'identifier des cartes « de nuisance », correspondant aux artefacts et rendant la méthode moins susceptible au bruit.

Néanmoins, les résultats restent subjectifs dans la mesure où ils dépendent notamment du nombre de composantes choisi dans l'algorithme : un trop petit nombre de composantes va conduire à la sommation de réseaux différents au sein d'une même carte, et un nombre trop grand va entraîner un morcellement des réseaux [52], [53].

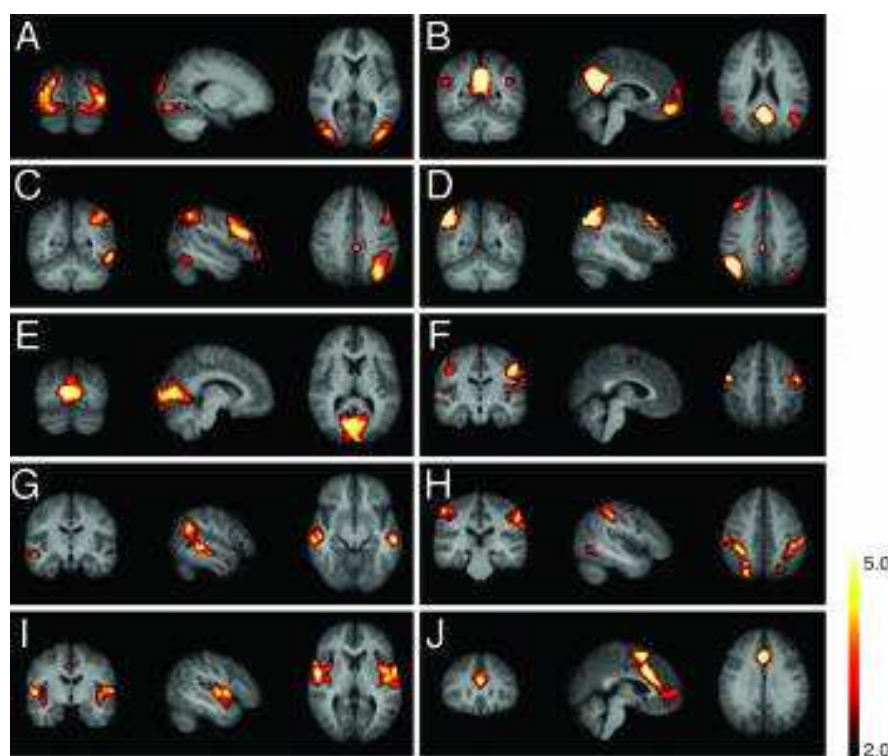


Figure 6 de Damoiseaux et al, 2006: Identification des réseaux de repos par des cartes issues d'analyses en composantes indépendantes (ACI)

Exemple de cartes obtenues à partir d'une analyse en composantes indépendantes réalisées à partir d'une session d'IRMf au repos chez 10 sujets sains (scores z, hémisphère gauche à droite de l'image). On remarque la similarité des résultats obtenus par rapport aux méthodes de corrélation utilisant des régions d'intérêt, bien que certains réseaux aient été séparés en deux cartes distinctes : (A) et (E) correspondent au réseau visuel, (B) au mode par défaut, (C) et (D) aux réseaux fronto-pariétal gauche et droit, (F) somato-moteur, (G) occipito-temporal, (I) auditif.

2. Récupération post-AVC

2.1. L'AVC : une pathologie pourvoyeuse de handicap

2.1.1. Données épidémiologiques : un enjeu de santé publique

On dénombre 130 à 150 000 nouveaux cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) par an en France (soit 1 AVC toutes les quatre minutes), dont le quart chez des patients de moins de 65 ans.

La mortalité précoce (3 mois) est de 15%. Parmi les survivants, 50% garderont des séquelles, responsables dans la moitié des cas d'une perte d'autonomie.

Dans notre pays comme dans la plupart des pays industrialisés, l'AVC est à ce jour la 1ère cause de handicap du sujet de plus de 40 ans, la 2ème cause de démence et la 3ème cause de mortalité. Le vieillissement de nos populations implique l'augmentation constante de la prévalence de cette pathologie et de la morbi-mortalité qui en découle.

L'accident ischémique cérébral (AIC), dont nous allons traiter ici, représente environ 85 % des AVC. Ils correspondent à la nécrose d'une zone cérébrale secondaire à une ischémie focale.

2.1.2. Intérêt du score de Rankin modifié dans l'évaluation du handicap

Les 3 principales échelles d'évaluation des séquelles neurologiques sont le score Rankin [54], [55], qui est un score de handicap global détaillé dans le tableau 1, et deux scores de retentissement du déficit neurologique sur la vie quotidienne : le score de Barthel [56], [57] détaillé en annexe 1 et la mesure d'indépendance fonctionnelle ou MIF [58] détaillée en annexe 2.

La MIF comporte la batterie de question la plus complète sur les activités de vie quotidienne. Sa durée de passation (40 minutes) et l'effet plafond chez les sujets les moins déficitaires en font le score le moins utilisé en pratique courante.

La passation du score de Barthel nécessite de 5 à 10 minutes et offre une bonne reproductibilité grâce à un interrogatoire très structuré. Il présente comme principal

désavantage de sous-estimer les atteintes cognitives, notamment l'aphasie, qui représentent pourtant une source importante de handicap. Tout comme pour la MIF il existe également un effet plafond : un patient avec un syndrome dysexécutif séquellaire pouvant être autonome pour les activités basiques de vie quotidienne (s'habiller, se laver, manger...) et pour autant garder un handicap l'empêchant par exemple de reprendre son travail ou de gérer des activités administratives. De ce fait, il est maintenant déconseillé de l'utiliser comme principal critère de jugement pronostique [59].

Le **score de Rankin modifié (mRS)** évalue le **handicap global** sur une échelle de gravité croissante à 5 niveaux. Le score 0 correspond à une récupération parfaite. Le score 1 correspond à la persistance de signes neurologiques sans aucun retentissement sur la vie quotidienne (ainsi par exemple un patient ayant un mRS 1 est capable de reprendre toutes ses activités socio-professionnelles antérieures). Les scores 2 à 5 représentent des niveaux croissants de handicap : 2 = patient handicapé mais autonome dans la vie courante ; 3 = patient avec un handicap notable, nécessitant l'aide d'une tierce personne dans la vie quotidienne mais capable de marcher sans aide humaine. Le score 4 correspond aux patients incapables de marcher et le score 5 aux patients grabataires.

La **validité** du mRS est connue depuis longtemps. De Haan et al [60] avaient ainsi montré sur 438 patients évalués à 6 mois d'un premier infarctus cérébral que le mRS reflétait bien les troubles moteurs et les incapacités dans les activités de vies quotidiennes basiques comme instrumentales (D de Somers entre 0.60 et 0.74), mais aussi à moindre degré les troubles cognitifs et le mode de vie des patients (domicile, aide partielle ou institutionnalisation) (D de Somers entre 0.34 et 0.47). Plus récemment Saver et Altman [61] ont étudié les relations entre le NIHSS (score évaluant la sévérité du déficit neurologique : 0/normal à 42 ; détail en annexe 3) au mRS. A 90 jours, la relation entre la sévérité du déficit neurologique et les scores mRS 2 à 5 est nette. Le NIHSS médian (IQR) passant de 3 (2-4) pour les mRS 2 à 7 (5-9.5) pour les mRS 3, 10 (8-15) pour les mRS 4 et 19 (16-21.5) pour les mRS 5. Par contre la différence de sévérité neurologique entre les scores 1 et 2 est beaucoup moins nette : NIHSS median (IQR) : 1.5 (1-3) vs. 3 (2-4). En d'autres termes, la sévérité du déficit neurologique explique bien les niveaux croissants de handicap, mais beaucoup moins bien la différence entre les patients gardant une gêne sans handicap et les patients ayant un handicap modeste mais retentissant sur leur vie quotidienne.

La **reproductibilité** du mRS a fait l'objet de nombreuses études. La reproductibilité **intra-observateur** est excellente avec un kappa compris entre 0.81 et 0.97 (kappa pondéré entre 0.94 et 0.99) [62]. La reproductibilité **inter-observateurs** a été améliorée par l'utilisation d'interrogatoires structurés. Dans une méta-analyse de 2009 [63] portant sur 10 études incluant 587 patients, la concordance inter-observateurs était de 73% pour les études où le mRS était fait avec un interrogatoire structuré (kappa 0.62, kappa pondéré 0.87) contre 71% sans (kappa du 0.46, kappa pondéré 0.90).

Enfin, depuis les études ayant démontré l'efficacité de la thrombolyse intra-veineuse au tournant du siècle, le mRS s'est imposé comme le principal critère d'évaluation des études thérapeutiques [64] tous comme le NIHSS est le principal critère de stratification de la gravité initiale. De ce fait, les sites d'enseignement et de certification des examinateurs à ces échelles se sont multipliés, améliorant encore leur reproductibilité. Dans les essais thérapeutiques, le mRS est souvent utilisé de façon dichotomique, pour définir un groupe d'excellent pronostic (mRS 0-1) ou de bon pronostic (mRS 0-2).

0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Tableau 1 : Version originale du score de Rankin modifié [54], [55]

2.1.3. L'âge et le score NIHSS : deux puissants prédicteurs de handicap

La prédiction du pronostic (survie et handicap) constitue une problématique cruciale dans la prise en charge des AVC, non seulement pour répondre au besoin de visibilité des patients et de leur famille mais aussi pour guider leur prise en charge thérapeutique.

Dès la **prise en charge initiale**, les deux principaux facteurs pronostiques apparaissent comme étant l'âge et le score NIHSS (détail du score NIHSS présenté en annexe 3). Dans une étude multicentrique réalisée en Allemagne entre 1998 et 2002, Weimar et al [65] ont établi un modèle permettant de prédire un pronostic neurologique favorable (défini comme un score de Barthel > 95) à 100 jours d'un infarctus cérébral sur plus de 1000 patients. Sur les 16 variables testées (âge, antécédent d'AVC, d'infarctus cérébral, d'hypertension artérielle ou de diabète, score NIHSS total ou éléments du score NIHSS), seul l'âge (Odds ratio de 1.05 pour une année ; IC 95% 1.03-1.06) et le score NIHSS (Odds ratio de 1.31 pour un point ; IC 95% 1.26-1.36) ont été retenus par le modèle de régression logistique.

De nombreux scores pronostiques ont par la suite été proposés (pour revue voir Ntaios et al, 2015 [66]), incluant pour leur grande majorité l'âge et le score NIHSS à l'admission, comme illustré sur la figure 7. La liste non exhaustive des autres éléments pronostiques inclut l'existence de comorbidités ou une dépendance préalable, les facteurs d'agression cérébrale comme l'hyperglycémie ou une saturation basse, et les marqueurs de gravité comme les troubles de vigilance, l'incontinence ou les troubles de déglutition.

Ces deux éléments jouent également un rôle central dans l'évaluation du **pronostic et du risque hémorragique après thrombolyse intra-veineuse**. A ce titre, le score SPAN-100 est l'un des plus simples [67] puisqu'il est égal à l'âge additionné du score NIHSS initial. Lors de la validation sur les 624 patients de la cohorte NINDS, il n'y avait pas de bénéfice à la thrombolyse intra-veineuse (5.6% de bon pronostic dans le sous-groupe rtPA vs 3.9%; $p = 0.76$) chez les 10% de patients dits « SPAN-100 positifs » (= âge + NIHSS > 100), contrairement aux patients SPAN-100 négatifs (55.4% vs 40.2%; $p < 0.001$), le bon pronostic étant défini par un mRS 0-1 ou un Barthel > 95 à 3 mois de l'infarctus. Dans le groupe de patients SPAN-100 positifs, il existait par ailleurs un sur-risque de transformation hémorragique que le patient ait reçu une thrombolyse intra-veineuse (42% de transformation

hémorragique vs 12% chez les patients SPAN-100-négatifs; $p < 0.001$) ou non (19% vs 5%; $p = 0.005$).

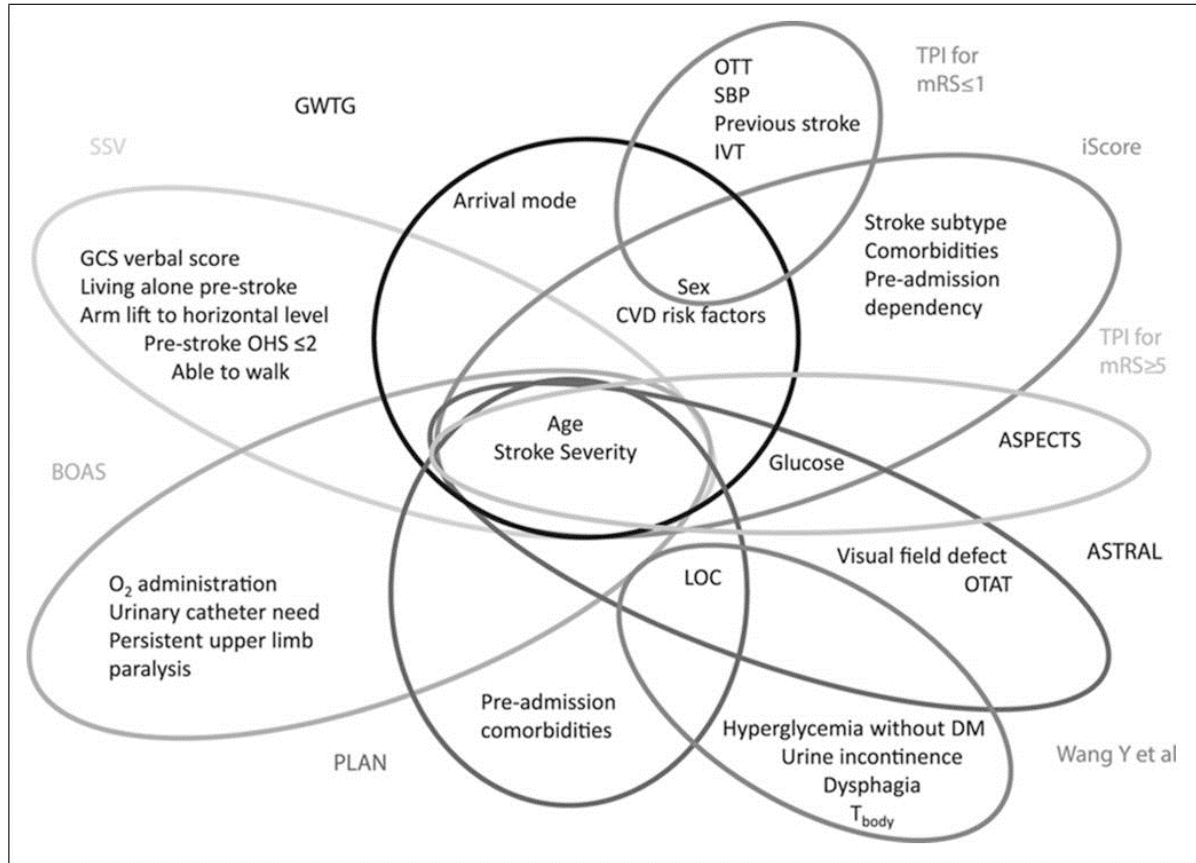


Figure 7 : illustrations des scores pronostiques à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, d'après Ntaios et al. [66]

L'âge et le score NIHSS sont les deux variables les plus utilisées par les scores de prédiction du pronostic fonctionnel après un infarctus cérébral.

Liste des abréviations des différents scores: ASTRAL: Age, Severity of stroke measured by admission NIH Stroke Scale score, stroke onset to admission Time, Range of visual fields, Acute glucose, and Level of consciousness; BOAS: Bologna Outcome Algorithm for Stroke; GWTG, Get With The Guidelines; PLAN: Preadmission comorbidities, Level of consciousness, Age, Neurologic deficit; SSV, six simple variables; TPI: Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument.

Liste des abréviations des variables utilisées: CVD: cardiovascular disease ; DM: diabetes mellitus; GCS: Glasgow Coma Scale; IVT: intravenous thrombolysis; LOC: level of consciousness; OTAT: onset-to-admission time; OTT: onset-to-treatment time; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score SBP: systolic blood pressure; Tbody, body temperature;

2.1.4. Impact des traitements sur le handicap

2.1.4.1. Les traitements de la phase aiguë

La prise en charge initiale des patients victimes d'un infarctus cérébral permet de réduire leur handicap ultérieur. Cela repose à la fois sur une filière dédiée, basée sur l'hospitalisation en unités neurovasculaires (UNV), et le cas échéant par l'accès à des traitements de phase aiguë (la thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie) visant la reperméabilisation précoce de l'artère afin de reperfuser le tissu de pénombre, évitant ainsi sa nécrose et l'extension de l'infarctus.

La thrombolyse intraveineuse (TIV) par alteplase (ou recombinaut tissu plasminogen activator ; rt-PA IV) reste à ce jour le traitement de référence au cours des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'un infarctus cérébral [68].

Son bénéfice a été démontré par l'étude NINDS en 1995 qui comparait la TIV au placebo dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes [69]. La TIV permettait une augmentation relative de 50 % de la proportion de patients sans handicap à 3 mois (mRS 0-1) : 39 % contre 26 %, soit un bénéfice absolu de 13 % par rapport au placebo (traiter 8 patients permettait de « guérir » un patient de plus par rapport à l'évolution spontanée). La mortalité était similaire dans les deux bras.

En 2008, l'essai contrôlé randomisé ECASS 3 a permis d'étendre la fenêtre de traitement à 4h30 en démontrant un bénéfice de la TIV au sein de la fenêtre horaire 3h–4h30 [70]. La TIV permettait une augmentation relative de 16 % de la proportion de patients sans handicap (mRS 0-1) à 3 mois : 52 % contre 45 % dans le groupe placebo (bénéfice absolu 7 %, nombre de patients à traiter : 14).

Ces résultats ont été par la suite confirmés par les études de registre, notamment le registre européen « Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke » (SITS) mis en place en 2002 dans lequel 40 à 45% des patients ne présentaient aucun handicap (mRS 0-1) à 3 mois d'un infarctus cérébral traité par TIV, et 60 % étaient indépendants pour les activités de la vie quotidienne (mRS 0-2) [71].

Le taux de transformation hémorragique symptomatique, principale complication de la TIV, était de 6% dans l'étude NINDS et de 8% dans l'étude ECASS 3, 7% dans SITS (en utilisant une définition similaire).

Après plusieurs études négatives, **la thrombectomie** est récemment venue renforcée la thrombolyse IV.

L'étude MR CLEAN [72] a porté sur 500 patients victimes d'un infarctus carotidien avec occlusion proximale (dont 445 traités par TIV), randomisés entre thrombectomie complémentaire dans les 6 premières heures ou prise en charge standard. A 3 mois, 32% des patients du bras thrombectomie étaient indépendants (mRS 0-2) versus 19% dans le groupe standard, soit une différence absolue de 13% (IC 95% 5.9 – 21.2). Si ce traitement n'augmentait pas la mortalité ou le taux de complication hémorragique, il existait néanmoins une morbidité (dissection, embolisation...) autour de 10%. Ces résultats ont ensuite été largement confirmés.

Les 206 patients de REVASCAT [73] ayant un infarctus carotidien aigu avec occlusion artérielle proximale ont été randomisés entre traitement standard (incluant TIV) ou thrombectomie complémentaire avant 8h. A 3 mois, 44% des patients du groupe thrombectomie avaient un mRS compris entre 0-2, contre 28% dans le groupe contrôle (odds ratio ajusté, 2.1; 95% IC, 1.1 to 4.0). Le taux de transformation hémorragique était de 2% dans les deux groupes et la différence de mortalité (18.4% vs 15.5%) n'était pas significative.

Les études EXTEND-IA [74] et ESCAPE [75], dont le design était similaire mais rajoutait un critère de perfusion pour la sélection des patients (mismatch entre la clinique et la taille de l'infarctus, infarctus peu étendu), ont également confirmé le bénéfice de la thrombectomie (EXTEND-IA 71% de mRS 0-2 à 3 mois après thrombectomie versus 40% dans le groupe contrôle ; $p=0.01$; ESCAPE : 53.0%, vs. 29.3%, $p<0.001$). Ces 3 dernières études ont été prématurément interrompues en raison du bénéfice de la thrombectomie, et ce traitement est maintenant recommandé en complément de la TIV pour les infarctus de la circulation antérieure de moins de 4h30 avec occlusion proximale [76].

Indépendamment de l'accès à ces traitements, la prise en charge des patients victimes d'AVC au sein des **unités spécialisées que sont les UNV** permet de réduire très significativement la mortalité et la dépendance –soit $mRS \geq 2$ – (Odds ratio 0.7, IC 95% 0.56-0.86) par rapport à un service de médecine polyvalent. Cela repose entre autres sur une gestion optimisée des facteurs d'agression cérébrale (glycémie, pression artérielle, saturation) et une meilleure prévention des complications (complications thrombo-emboliques, fausse-routes et pneumopathies d'inhalation...) ainsi que sur la mise en place d'une rééducation précoce. Ces

résultats sont encore plus probants si on inclut l'UNV au sein d'une filière dédiée permettant le transfert du patient dans un service de rééducation spécialisé (Odds ratio 0.5, IC 95% 0.39-0.65) [77].

2.1.4.2. Les traitements influençant la récupération

Passée la phase aigüe, la prise en charge du déficit des malades repose essentiellement sur les méthodes de rééducation (orthophonie, kinésithérapie, ergothérapie et neuropsychologie).

La **fluoxétine** est à ce jour la seule molécule à avoir montré un bénéfice sur la récupération. Dans l'étude FLAME [78], 118 patients avec un déficit moteur ont été randomisés en double aveugle dans les 10 jours suivant leur infarctus cérébral pour recevoir quotidiennement 20 mg de fluoxétine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) ou un placebo. L'amélioration du score de Fuguel-Meyer (évaluant le déficit moteur) entre J0 et J90 était significativement plus importante dans le groupe ayant reçu la fluoxétine (moyenne ajustée : 34 points [95% CI 29-38]) par rapport au groupe placebo (24 points [20-29]; $p=0.003$).

Les techniques de **stimulation cérébrales non invasives** représentent actuellement un vaste terrain de recherche. Elle recouvre à la fois la stimulation électrique (t-DCS : transcranial direct current stimulation) et magnétique (TMS : transcranial magnetic stimulation). Les applications thérapeutiques expérimentales reposent sur des sessions multiples de stimulation avec évaluation fonctionnelle à la fin de la période de prise en charge.

Dans la récupération après un AVC, le bénéfice de la t-DCS utilisées dans des études thérapeutiques expérimentales a fait l'objet d'une revue Cochrane en mars 2016 [79]. Celle-ci a conclu à un effet bénéfique sur les activités de vie quotidienne, instrumentales ou non, que ce soit contre stimulation placebo (9 études avec 396 participants : différence à la moyenne standardisée (SMD) = 0,24, IC 95% 0,03 à 0,44) ou non (6 études avec 269 participants SMD = 0,31, IC à 95% 0,01 au 0,62). Ce résultat prometteur est néanmoins à pondérer car l'effet ne persistait pas après sélection des études méthodologiquement correctes.

Aucun effet n'a été rapporté concernant l'amélioration de la fonction du membre supérieur (12 essais avec un total de 431 participants : SMD 0,01, IC à 95% -0,48 à 0,50). Ces résultats corroborent ceux de précédentes méta-analyses [80] mais diffèrent de ceux de Adeyemo et al,

publiés en 2012 [81], portant sur l'analyse de 50 études randomisées ou non utilisant la t-DCS et la rTMS dans la récupération motrice après un AVC (SMD 0.59, 95% CI 0.42 to 0.76).

L'ensemble de ces résultats doit être interprété avec prudence du fait de la grande variabilité méthodologique de ces études (t-DCS ou TMS, effet excitateur ou inhibiteur, sélection des patients, délai après l'AVC, nombre de sessions...). Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la récupération pourrait permettre une plus grande harmonisation des protocoles.

2.2. Les mécanismes de la récupération

Si la notion de plasticité cérébrale est une notion ancienne, les mécanismes qui la sous-tendent, et notamment ceux mis en jeu après un infarctus cérébral, restent mal connus.

On sépare classiquement les modifications se faisant à l'échelle du neurone ou du groupe de neurone.

A l'échelle neuronale, ces modifications reposent essentiellement sur des mécanismes de :

- régénérescence nerveuse
- synaptogénèse par bourgeonnement axonal (sprouting)
- modification de l'efficacité synaptique par libération de synapses pré-existantes mais non fonctionnelles
- hypersensibilité de désafférentation par augmentation de l'excitabilité des neurones désafférentés en réponse à la stimulation d'afférences intactes et prolifération du nombre de récepteurs membranaires

Ce travail vise à étudier les modifications se faisant à l'échelle du réseau et c'est donc ce second type de mécanismes qui va être développé par la suite.

2.2.1. Données cliniques

Globalement, les observations cliniques tendent à montrer que la récupération des déficits (moteurs ou cognitifs) évolue en 2 phases : une phase précoce, rapide (les 2 à 3 premiers mois suivant l'AVC), et une phase tardive, plus lente (jusqu'à au moins 12/18 mois après un AVC).

La chronologie de la récupération est mieux connue pour les **déficits moteurs**: Concernant la marche, l'ensemble des études s'accordent sur le fait que 80% des patients survivant ont repris la marche à un an de leur AVC. Cette reprise intervient entre les 3^{ème} et 6^{ème} mois dans 73 % des cas et entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois dans moins de 10 % des cas [82]. Concernant la fonctionnalité du membre supérieur, le pronostic reste moins bon. Tous AVC confondus, seuls 4 à 9 % des patients récupèrent une fonction normale du membre supérieur, 23 à 43 %, une fonction partielle et 16 à 28 % n'ont aucune récupération. La qualité de récupération du membre supérieur est extrêmement dépendante de la sévérité du déficit initial. Environ 79 % des hémiplegiques dont le déficit moteur initial est incomplet récupèrent un membre supérieur fonctionnel, contre seulement 14 à 18 % quand le déficit initial est complet [83]. Lorsqu'il y a récupération, elle est généralement rapide dans les trois premiers mois, puis plus lente entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois [84].

Concernant **les troubles phasiques**, la récupération spontanée semble maximale dans les semaines qui suivent l'infarctus puis décroît au cours du temps. Les études situent généralement cette durée entre 3 et 6 mois (soit une phase précoce un peu plus longue que pour la récupération motrice), la rapidité d'évolution étant inversement proportionnelle à la sévérité de l'aphasie [85]. L'évolution se fait vers une forme moins sévère (diminution de la part des aphasies globales et de Wernicke au profit de tableaux d'aphasie de conduction). Au-delà de cette phase, l'évolution de l'aphasie est essentiellement fonction de la réponse à la rééducation, notamment orthophonique, avec un bénéfice pouvant persister même à des stades très tardifs.

Ces deux phases pourraient être liées à différents mécanismes de plasticité cérébrale : la première phase, précoce, dominée par la récupération spontanée, correspondant à des mécanismes mis en jeu dès la phase aigüe de l'AVC (démasquage de synapses, levée d'inhibition...) et une phase plus tardive, reflet de la création de nouveaux circuits fonctionnels et anatomiques et renforcée par la prise en charge de rééducation.

2.2.2. Les concepts d'organisation cérébrale: de la physiologie à la pathologie

2.2.2.1. Les approches localisationniste et connectiviste

Notre conception actuelle du fonctionnement cérébral est née à la fin du XVIIIème siècle de l'opposition entre une approche « localisationniste », considérant le cerveau comme une juxtaposition d'aires spécialisées, et une approche « associationniste » considérant le cerveau comme un tout [86].

Le postulat **localisationniste** remonte à Franz Gall (1758-1828) qui le prend comme base de la phrénologie (27 facultés supportées par des aires dédiées du cortex cérébral). Bien que la validité scientifique de cette théorie soit plus que discutable, c'est cette vision localisationniste qui est à la base du principe de la corrélation anatomo-clinique (une région = une fonction) qui a nourri notre connaissance du fonctionnement cérébral.

Broca (1824-1880) ou Wernicke (1848-1904) s'inscriront dans cette tradition pour décrire leurs modèles d'aphasie. Ainsi Paul Broca présenta en 1868 le cerveau de Mr Leborgne, qui souffrait depuis plus de vingt ans d'une réduction drastique de son langage (réduit à la syllabe « tan »), bien que sa compréhension soit relativement préservée. Il relia ce trouble du langage à l'existence d'une lésion frontale gauche, plus particulièrement au pied de la 3ème circonvolution frontale. Ces travaux seront sources de débats acharnés, les opposants de Broca, Pierre Marie (1853-1940) en tête, s'appuyant sur des patients présentant la même sémiologie sans lésion de F3, mais avec des lésions profondes.

Un siècle plus tard, Mohr et al [87], [88] s'appuieront sur une série de 20 cas (sémiologie, tomographie par émission de positons puis autopsie) pour affirmer que les lésions de l'aire de Broca étaient responsables d'un tableau d'anarthrie sévère d'évolution rapidement favorable, alors que les patients ayant présenté un tableau sémiologique correspondant à l'aphasie de Broca avaient en fait des lésions beaucoup plus large.

La neurochirurgie a également largement contribué à enrichir cette cartographie des fonctions cérébrales, permettant notamment à Penfield d'établir une cartographie des représentations corticales sensori-motrices.

A l'opposé de ce courant, Pierre Flourens (1794-1867) déduisit de ces travaux sur les effets des lésions cérébrales sur le comportement animal que le cerveau fonctionnait comme un tout,

puisque des destructions partielles des lobes cérébraux pouvaient être asymptomatiques alors qu'au-delà d'un certain degré lésionnel l'ensemble des fonctions s'affaiblissait.

Cette vision globaliste va rapidement évoluer, les tenants de l'**associationnisme** acceptant la notion de centres spécialisés, mais mettant l'accent sur l'existence de symptômes en lien avec la lésion des voies de connexions unissant ces centres (d'où le terme de vision « connectiviste », toujours en vogue actuellement). Une illustration de cette approche est la description par Dejerine (1849-1917) d'une alexie pure (sans agraphie) secondaire à une lésion de la scissure calcarine gauche (responsable d'une hémianopsie latérale homonyme gauche) associée à une lésion du splénium du corps calleux empêchant le décryptage des lettres perçues par le cortex occipital droit.

En pratique, on voit bien que ces approches sont en fait largement complémentaires, et que la complexité du fonctionnement cérébral ne peut être résumée par une sémantique binaire. Les travaux de Carl Wernicke (1848-1905), par exemple, ont apporté des arguments en faveur de ces deux approches : il décrivit en 1874, en miroir du tableau d'aphasie corticale motrice de Broca, l'aphasie corticale sensorielle qui porte son nom par atteinte de la 1^{ère} circonvolution temporale. Dans un deuxième temps, il supposa l'existence de voies de conduction entre les centres du langage, dont la lésion serait responsable de troubles phasiques, et esquissa ainsi la base des classifications d'aphasiologie modernes avec les notions d'aphasie corticale, sous corticale et trans-corticale.

Les « **néo-associationnistes** » de l'après deuxième guerre mondiale ont accepté les deux principes fondamentaux que sont l'existence de régions corticales spécialisées et l'existence d'interactions entre ces régions. La lésion d'un de ces centres corticaux sera responsable de la perte de cette fonction, de même que la lésion du faisceau de connexion entre ces régions sera à l'origine d'un syndrome de dysconnexion où la fonction sera également altérée. L'étude anatomo-fonctionnelle garde donc tout son sens, des approches de moins en moins invasives (imagerie et électrophysiologie) se substituant aux descriptions autopsiques des siècles passés. La conception de l'organisation cérébrale en réseaux, comme nous l'avons vu plus haut, permet de résoudre ces conflits idéologiques théoriques et rend mieux compte de la complexité du fonctionnement cérébral.

La vision moderne de l'organisation cérébrale repose maintenant sur la caractérisation du « **connectome** », défini en 2005 par O. Sporn comme « l'ensemble de toutes les connexions neurales du cerveau humain » [89]. Ce terme a été largement repris par la suite et a fait émerger le projet de cartographier l'ensemble des connectivités cérébrales (<http://www.humanconnectomeproject.org>) [90].

2.2.2.2. Intérêt croissant pour la dysconnexion : le concept de diaschisis

Von Monakow (1853-1930) était un des fers de lance des anti-localisationnistes qui pour lui ne pouvaient expliquer l'ensemble des symptômes qu'il observait chez ses patients, notamment à la phase aiguë d'une lésion cérébrale. Il s'inscrit en cela dans la lignée de Brown-Sequard qui en 1875 postulait déjà qu'une part du déficit secondaire à une lésion cérébrale focale s'expliquait par ses effets à distance.

Von Monakow [91], [92] proposa le néologisme diaschisis (du grec διασχίζω, «je sépare à distance») pour désigner un mécanisme de perte d'excitabilité à distance de la lésion, afin de rendre compte de certains phénomènes cliniques transitoires ; il faisait ainsi une distinction entre les symptômes temporaires (domaine du diaschisis) et les symptômes résiduels (domaine des dégénérescences anatomiques).

Il proposa ainsi différents types de diaschisis : le *diaschisis corticospinalis* pouvant expliquer la paralysie flasque à la phase initiale d'un AVC, le *diaschisis commisuralis* où l'inhibition emprunte le corps calleux et le *diaschisis associativa* qui concerne les aires adjacentes au foyer. Décrit initialement comme un phénomène aigu, secondaire au choc lésionnel, il décrira plus tard une place à des diaschisis sub-aigu ou retardé [93].

Si on voit ici que le concept de diaschisis renvoyait initialement à un phénomène clinique transitoire, sa signification a ensuite progressivement évolué pour se rapprocher de celle de la dysconnexion, englobant toutes les anomalies observées en dehors du site lésionnel. Ainsi, une des descriptions modernes les plus connues du diaschisis est l'exemple du diaschisis cérébelleux croisé que nous verrons plus loin [94], pouvant être asymptomatique et persistant.

L'intérêt actuel pour l'étude de la connectivité fonctionnelle, que ce soit par le biais des études *in vivo* (imagerie et électrophysiologie) ou les travaux de modélisation du fonctionnement cérébral [95], a remis le concept de diaschisis en pleine lumière.

La figure 8 ci-dessous a été proposée par Carrera et Tononi [96]. Comme on peut le voir, ils, ont proposé différentes définitions du terme de diaschisis :

- un diaschisis focal, correspondant aux modifications neurophysiologiques circonscrites identifiables après une lésion focale, que ce soit au repos (diaschisis focal de repos) ou lors de la réalisation d'une tâche (diaschisis focal fonctionnel)
- un diaschisis non focal, dont l'impact se répercute à l'ensemble d'un réseau et non seulement à une zone restreinte.
 - Il s'agit essentiellement d'un diaschisis connexionnel, correspondant aux changements de connectivité au sein d'un réseau secondaire à la perte des afférences par lésion d'un de ses nœuds, exception faite des anomalies directement liées à l'interruption de connexions anatomiques. C'est ce diaschisis connexionnel qui nous intéressera tout particulièrement dans la suite de ce travail.
 - Le diaschisis non focal fait également référence à un diaschisis connectomique, correspondant aux modifications architecturales du connectome en réponse à une lésion focale (perte des propriétés de type « petit-monde » par exemple) telles qu'elles peuvent être appréhendées par la théorie des graphes.

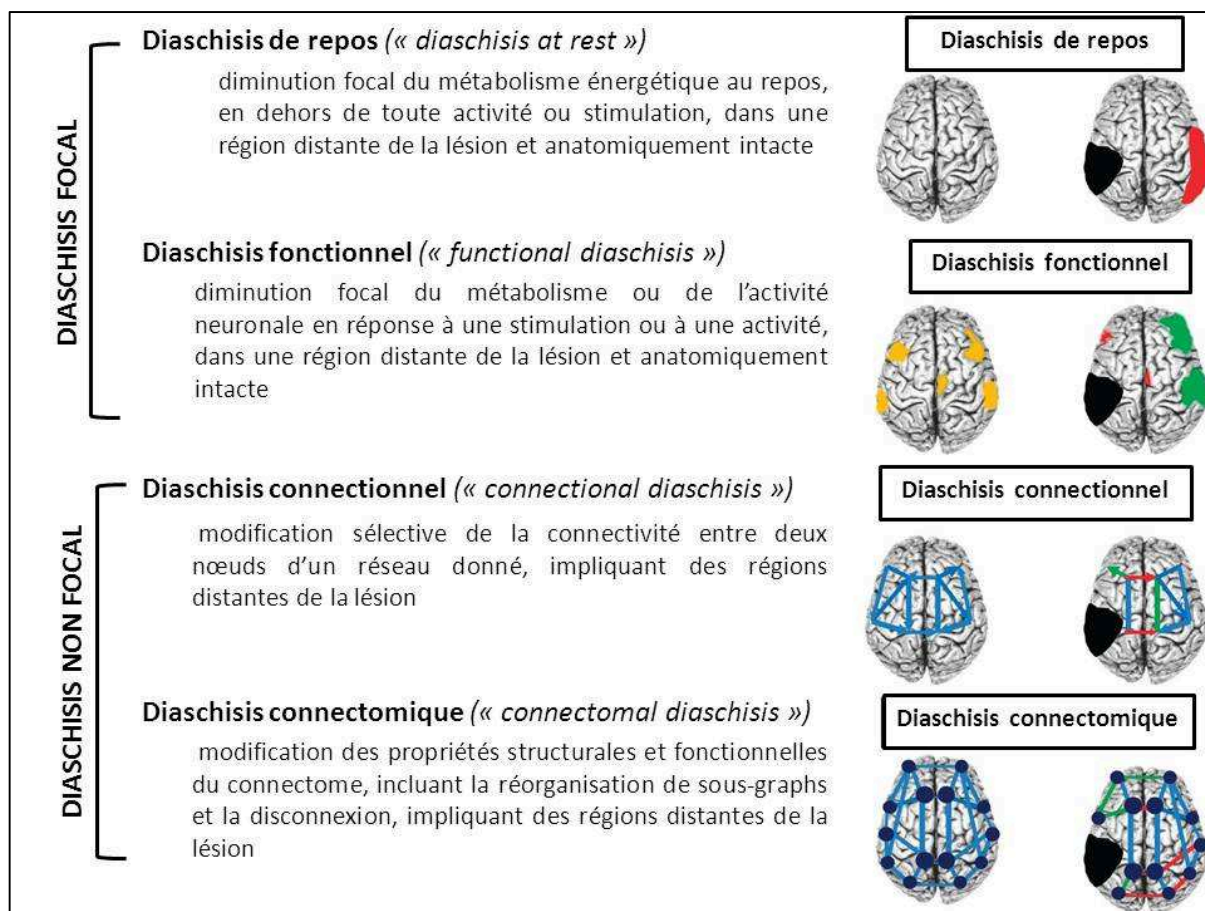


Figure 8 : les différents types de diaschisis, d'après Carrera et Tononi [96]

Carrera et Tononi ont différencié le diaschisis focal, correspondant aux dysfonctions observables dans une région corticale distante de la lésion (au repos ou lors d'une tâche) du diaschisis non focal correspondant aux dysfonctions observables à l'échelle du réseau.

2.2.2.3. Les concepts de la récupération

Les concepts classiques de la récupération sont plus anciens que les découvertes qu'ils ont servies à nommer, expliquant que leurs définitions aient pu varier au cours du temps. Bien que cela limite leur impact dans la pratique, il reste utile d'en comprendre les références. Feeney et Baron [97] les ont résumés ainsi :

- la **vicariance**, soit la reprise en charge des fonctions de l'aire détruite par des régions indemnes dont ce n'était pas la fonction initiale,

- la **redondance**, soit la reprise en charge des fonctions de l'aire détruite par des structures classiquement impliquées dans cette fonction,
- la **levée du diaschisis**
- la **substitution comportementale**, différente de la récupération, mais correspondant à l'élaboration d'une nouvelle stratégie pour compenser la fonction altérée

2.2.3. L'apport des études expérimentales

2.2.3.1. L'étude du métabolisme de repos

L'étude par la tomographie à émission de positons (TEP) du débit sanguin cérébral régional ou de la consommation de glucose marqué a démontré que les anomalies du métabolisme cérébral dépassaient largement les lésions anatomiques et concernaient non seulement les aires périlésionnelles mais également des régions distantes de la lésion, soulignant l'intérêt d'appréhender les conséquences d'un AVC dans leur globalité sans se limiter à l'impact structurel focal.

Les travaux de Metter [98] ont mis en exergue le rôle prépondérant des anomalies métaboliques dans la physiopathologie du déficit. En effet, seuls souffraient d'une aphasie les patients dont les anomalies métaboliques dépassaient la lésion. A l'inverse, les anomalies métaboliques restreintes à l'infarctus semblaient asymptomatiques. Les anomalies métaboliques observées chez les patients aphasiques concernaient de façon variable les lobes temporaux et frontaux, le thalamus gauche ou les ganglions de la base, et tendaient à diminuer au cours du temps (augmentation entre 20 et 40% entre le premier et le septième mois). Le pattern métabolique des régions préfrontales gauches était différent selon le type d'aphasie : normal dans les aphasies de conduction, hypométabolisme modéré dans les aphasies de Wernicke et sévère dans les aphasies de Broca.

Fenney et Baron [94] ont proposé une revue des anomalies du métabolisme de repos mises en évidence à distance de la lésion, et pouvant être le reflet, au moins en partie, d'un diaschisis :

- l'existence d'un hypométabolisme diffus de l'encéphale chez des patients dans le coma après un AVC du tronc cérébral, alors qu'il n'existait pas d'anomalie chez des patients en locked-in-syndrome (tableau de tétraplégie mutique consécutif à une lésion du pont)
- l'existence d'un hypométabolisme cortical homolatéral après une lésion vasculaire du thalamus (structure relais pour la motricité, le langage ou encore les fonctions cognitives de mémoire, langage, attention et éveil), évoluant parallèlement à la récupération clinique ; et à moindre degré hypométabolisme cortical controlatéral
- inversement, l'existence d'un hypométabolisme au sein des noyaux gris (thalamus, ganglion de la base) après un infarctus cortical homolatéral
- l'existence d'un hypométabolisme cortical homolatéral plus focal, consécutif à des lésions de la substance blanche, comme par exemple un hypométabolisme central et précentral après un infarctus de la capsule interne ou du cortex occipital après une lésion des radiations optiques responsable d'une hémianopsie latérale homonyme
- l'existence d'un hypométabolisme cérébelleux après une lésion supra-tentorielle controlatérale, que ce soit du cortex frontal ou pariétal, du thalamus, des ganglions de la base ou de la capsule interne, et assimilé à un « diaschisis cérébelleux croisé »

2.2.3.2. Les études d'activation TEP/IRMf

Chez des patients victimes d'infarctus cérébraux, les études d'activation en TEP puis en IRMf ont souligné l'importance de la réorganisation locale des aires périlésionnelles. Chez des patients ayant un déficit moteur consécutif à l'ischémie d'une partie de leur cortex moteur primaire, **l'activation des régions périlésionnelles** est largement rapportée, avec une augmentation de l'intensité de ces activations au fur et à mesure de la récupération fonctionnelle [99], [100]. Cela renvoie en partie à la notion de vicariance, correspondant à une réorganisation des cartes corticales au sein des zones épargnées.

Les modèles animaux impliquant des lésions du cortex moteur primaire (M1) confortent cette hypothèse. Chez le singe, une lésion ischémique induite dans le cortex moteur primaire au niveau de la représentation corticale de la main entraîne une extension de la zone des doigts à des localisations périlésionnelles indemnes précédemment impliquées dans la motricité de l'épaule ou du coude. Ces modifications ont été corrélées à la récupération de la motricité de

la main impactée [101]. Sur le plan anatomique, de nouvelles connexions ont pu être mises en évidence entre le cortex prémoteur et les neurones épargnés de M1, ou en provenance de l'aire motrice supplémentaire [102].

Le rôle de l'hémisphère sain est plus discuté. L'hyper activation précoce des aires motrices contra-lésionnelles (aire motrice primaire, cortex pré moteur latéral dorsal) a également été largement rapportée [99], [100], avec des résultats similaires pour le langage. Les hypothèses sous-jacentes opposent un phénomène passif, par levée de l'inhibition de l'hémisphère lésé, à un phénomène actif correspondant à l'acquisition de nouvelles compétences par ces régions contralésionnelles. Cependant, plusieurs études s'accordent sur **l'évolution de ces activations contralésionnelles en fonction du délai et du pattern de récupération**. La persistance d'activations anormales au sein de l'hémisphère sain a été associée à un mauvais pronostic de récupération, alors que la régression progressive de ces activations au profit d'une restauration de l'activation au sein du cortex moteur primaire lésé a été corrélée à un meilleur pronostic fonctionnel [103]–[106].

Ces travaux soulignent l'importance du caractère **dynamique** de ces processus de réorganisation des activations au sein des deux hémisphères cérébraux, soulignant que ce qui semble bénéfique à un stade précoce ne l'est plus à un stade tardif, où l'activation du cortex moteur sain serait associée à un phénomène de compensation motrice différent d'un mécanisme de récupération à proprement parler. L'hypothèse d'un déséquilibre entre les deux hémisphères (désinhibition de l'hémisphère sain secondaire à la réduction de l'influence inhibitrice de l'hémisphère lésé notamment via les projections transcalleuses) responsable de cette « stratégie maladaptative » est la source des études utilisant la TMS ou la tDCS pour inhiber l'activité de l'hémisphère sain.

2.2.3.3. L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos

Les études d'activation ont donc largement contribué à notre connaissance des mécanismes de la récupération. Néanmoins, un biais majeur de ces études est qu'elles ne vont inclure par définition que des patients capables d'exécuter la tâche étudiée, excluant de fait les patients les plus déficitaires. La population étudiée n'est donc pas totalement représentative.

De plus, l'interprétation des données nécessite d'ajuster les activations observées à la performance des patients : par exemple, si la tâche étudiée consiste à serrer une poignée, un patient ayant un déficit moteur de la main droite serrera moins fort ladite poignée et l'activation de son cortex moteur primaire gauche devra être ajustée à la force développée avant de conclure à la signification d'une moindre activation de cette région par rapport à une population de témoin sain.

Si les études utilisant l'IRM fonctionnelle au repos seront développées dans un chapitre spécifique (cf. I.3), ce n'est pas la seule technique permettant d'étudier la connectivité fonctionnelle au repos. Westlake et al [107] ont utilisé la magnétoencéphalographie (MEG) au repos (2 examens à 3 mois d'intervalle) pour étudier la connectivité fonctionnelle de repos de 14 patients ayant un déficit moteur du membre supérieur secondaire à un infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne lésant les voies pyramidales. Les auteurs ont rapporté une corrélation entre la récupération du déficit moteur et la normalisation de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique entre la région péri-lésionnelle et son miroir dans l'hémisphère sain. Par ailleurs, les scores de connectivité fonctionnelle calculés lors de la première visite prédisait la récupération observée lors de la deuxième visite : corrélation positive avec le cortex moteur primaire ($p=0.01$) et le gyrus frontal inférieur ($p<0.0001$) homolatéral et corrélation négative avec le cortex sensori-moteur ($p<0.0001$) et le cortex pariétal postérieur ($p=0.003$) controlatéral.

Ces corrélations étaient plus marquées dans la bande de fréquence alpha, confirmant les données obtenues par Dubovik et al [108] en EEG de repos chez 20 patients victimes d'un infarctus cérébral et 19 témoins appariés en âge. Une atteinte de la connectivité fonctionnelle a été sélectivement mise en évidence dans la bande de fréquence alpha, sans retentissement sur les bandes de fréquence delta, thêta, ou bêta.

En utilisant l'EEG (au repos) chez 12 patients hémiparétiques à 4 mois d'un infarctus, Wu et al. [109] ont montré que la connectivité fonctionnelle entre les cortex moteurs primaires droit et gauche était fortement corrélée aux performances dont elle expliquait 78% de la variance. Le modèle mixte proposé par les auteurs utilisant cette connectivité fonctionnelle d'une part et l'altération du tractus cortico-spinal d'autre part expliquait 93% de la variance. Par ailleurs, cette connectivité s'améliorait sur 28 jours de rééducation en parallèle des performances motrices.

Cette modification de la connectivité fonctionnelle portait sur des régions cohérentes avec les déficits présentés par les patients (par exemple, diminution de la connectivité du cortex moteur primaire avec l'ensemble du cerveau chez un patient souffrant d'un déficit moteur). Il existait là encore une corrélation entre la connectivité fonctionnelle et les performances comportementales (motrices et cognitives) des patients : corrélations positive pour des régions ipsi-lésionnelles et négative pour des régions contralésionnelles.

Ces résultats renforcent l'intérêt d'études multimodales pour explorer au mieux les mécanismes de la récupération, en couplant la précision temporelle des techniques électrophysiologiques à la résolution spatiale de l'IRM, cette dernière permettant d'acquérir à la fois des données anatomiques (3DT1 et DTI) et fonctionnelle (IRMf).

2.2.3.4. Rôle clé de certaines atteintes

La caractérisation de régions clés pour le fonctionnement cérébral a essentiellement servi à **comprendre la physiopathologie des déficits cliniques**. La vision classique des corrélations anatomo-cliniques a suivi le même cheminement que l'évolution des concepts sur l'organisation cérébrale (cf I.2.2.2) : si le rôle des dysfonctions corticales a longtemps été au premier plan, l'importance des lésions de la substance blanche s'est ensuite imposée.

Les analyses de régressions voxel par voxel ont permis un nouvel éclairage sur le concept de corrélation anatomo-clinique. Par exemple, Corbetta et al [110] ont réalisé une batterie d'évaluation clinique 1 à 2 semaines après un premier infarctus chez 132 patients afin d'évaluer les déficits moteurs droit et gauche, phasiques, attentionnels, en mémoires verbale et spatiale.

Ces scores ont été corrélés aux sites lésionnels comme on peut le voir sur la figure 9. Le pourcentage de variance expliqué par le modèle correspond à la force de l'interaction entre la lésion et le déficit concerné. Le code couleur permet de voir les voxels dont la lésion est la plus fortement prédictive de déficit. Quel que soit le domaine, on peut voir que le volume de la lésion ne représente qu'une faible part de la variance (<20%) alors que le site lésionnel explique une part variable de la variance en fonction des patterns cliniques : variance élevée pour les déficits moteur gauche (54%) et phasique (44%); modérée pour le déficit moteur droit (27%) et la négligence (34%); et faible pour la mémoire verbale (17%) ou spatiale (4%).

Ces écarts de variance traduisent la moins bonne corrélation anatomo-clinique des troubles mnésiques par rapport aux déficits de fonctions plus primaires.

Par ailleurs comme on peut le voir sur cette figure, chaque type de déficit est associé aux dommages de nombreuses régions différentes, corticales comme sous-corticales.

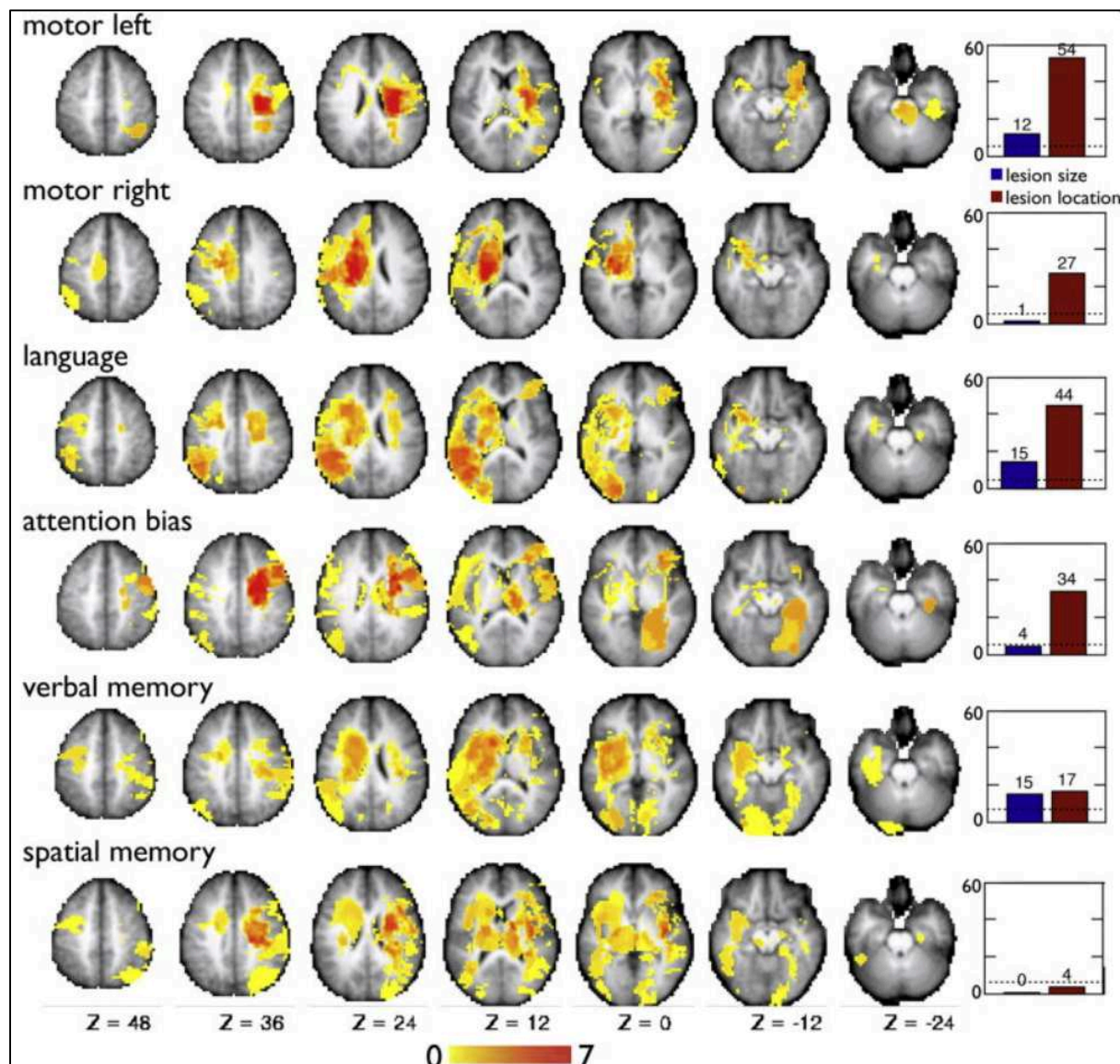


Figure 9 de Corbetta et al, Neuron 2015 [110] : Carte de des corrélations anatomo-clinique pour les différents patterns cliniques

L'échelle de couleur correspond au z score obtenu par régression linéaire rigide pour chacun des 6 déficits. Les diagrammes indiquent pour chaque déficit la part de variance expliquée par le volume lésionnel (en bleu) et le site lésionnel (en rouge). Plus la variance expliquée est faible moins la corrélation anatomo-clinique est forte.

La prise en compte de l'organisation cérébrale en réseaux a abouti à une nouvelle vision des corrélations anatomo-cliniques selon laquelle le déficit n'est pas directement lié à la région lésée mais au réseau lésé. L'hypothèse sous-jacente est que des lésions de topographie variable, mais altérant un réseau donné, vont être responsables d'un même pattern clinique. Pour prouver cette hypothèse, Boers et al [111] ont montré que des patients présentant la même symptomatologie après des lésions de différentes régions cérébrales présentaient des altérations fonctionnelles d'un même réseau. Cette technique ne requiert pas nécessairement l'acquisition d'une IRMf au repos, les auteurs utilisant uniquement le masque de la lésion pour générer le réseau fonctionnel auquel elle appartient chez des sujets sains. Cette technique a par exemple été appliquée à 23 cas d'hallucinoïse pédonculaire. Si les lésions étaient relativement variables (avec un chevauchement maximal au sein du thalamus droit chez seulement 6 patients), elles touchaient une zone appartenant au réseau visuel extra-strié chez 22 patients. Des corrélations négatives avec les réseaux auditifs et somesthésiques étaient également notées.

Au-delà de ces corrélations avec la clinique, **la lésion de certaines zones critiques peut être un facteur de mauvais pronostic concernant la récupération ultérieure.**

Moulton et al [112] ont ainsi rapporté que le ratio de diffusion axial mesuré en DTI entre les corona radiata à 24h d'un AIC sylvien permettait de prédire avec une valeur prédictive positive de 0.99 un $mRS \leq 1$ à 1 mois (étude réalisée chez 26 patients). Tous les patients ayant une asymétrie $\geq 4\%$ avait un $mRS \geq 2$ et une asymétrie $\geq 10\%$ se traduisait par un $mRS \geq 3$. La même équipe [113] a pu corrélée la sévérité de l'aphasie à 3 mois avec des infarctus gauche touchant à la fois le faisceau arqué et le faisceau fronto-occipital inférieur, entraînant une double dysconnexion des voies ventrale et dorsale.

3. Application de l'IRMf au repos pour l'étude de la récupération post-AVC

Comme vu précédemment, l'IRMf au repos est un outil particulièrement adapté à l'étude des conséquences fonctionnelles d'un AVC dans la mesure où le handicap éventuel des patients n'est pas un frein à la réalisation de l'examen. Il est ainsi possible d'inclure des patients déficitaires quel que soit leur niveau de handicap pour peu qu'ils puissent rester immobile sur une table d'IRM. Ces dernières années, plusieurs revues de la littérature ont souligné l'intérêt majeur de l'étude de la connectivité fonctionnelle par l'IRMf au repos chez les patients victimes d'AVC pour améliorer notre compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant le déficit et la récupération [114]–[118].

Le paragraphe suivant développe les résultats des 27 études (3 études chez l'animal, 24 études chez l'homme – entre 8 et 51 patients –, parues entre janvier 2007 et décembre 2015) analysant en IRMf l'évolution de la connectivité fonctionnelle de repos après un infarctus cérébral.

Le tableau 2 page 69 résume les aspects méthodologiques et les principaux résultats de chacune d'elles.

Seules 7 études [119]–[125] ont utilisé une analyse en composantes indépendantes, l'analyse de la connectivité fonctionnelle se faisant à partir de ROI dans la grande majorité des cas. Parmi elles, 5 études étaient multimodales et couplaient l'IRMf à l'étude de la connectivité anatomique par une imagerie avec tenseur de diffusion [126]–[129], par la quantification de la fixation du manganèse [130] ou par la mesure de l'épaisseur corticale [131].

Ces études convergent sur les résultats suivants : l'infarctus cérébral entraîne une diminution de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux et plus spécifiquement de la connectivité interhémisphérique, corrélée au déficit du patient. La CF tend ensuite à se normaliser progressivement, ce d'autant plus que le réseau a été épargné par l'infarctus et que l'état clinique du patient s'améliore. Cet effet n'est pas spécifique d'un réseau. S'il a essentiellement été décrit pour le réseau somato-moteur [117]–[119] [120]–[129], des résultats similaires ont été rapportés pour les réseaux sensitif [139], attentionnels [125] [131],

le mode par défaut [119], [120], [123], [141], le réseau de langage [125], [142]–[144], ou encore un réseau impliqué dans les processus affectifs [145].

L'impact de l'infarctus sur la connectivité intrahémisphérique d'une part et sur l'architecture globale des réseaux d'autre part, ainsi que le lien entre ces modifications de la CF et les modifications structurelles sous-jacentes, restent des points sujets à controverse.

3.1. Diminution de la connectivité fonctionnelle après un infarctus cérébral

Le résultat le plus constant des études réalisées en IRMf au repos après un infarctus cérébral est une diminution de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux étudiés [121], [126], [127], [130], [133]–[136], [138]–[140], [142], [143].

Cette diminution semble précoce, puisqu'elle est retrouvée dès 3 jours dans les modèles animaux [133] et dès la première semaine, avec un minima à 2 semaines, chez l'homme [138]. Dans les études permettant une évaluation longitudinale de la CF, cette diminution initiale était suivie d'une augmentation progressive [132], [133], [139], [141], [144] et tendait même à la normalisation chez les patients ayant totalement récupéré [136], [138]. Cette amélioration n'était néanmoins parfois rapportée que pour les réseaux intacts sur le plan anatomique [140] ou chez les patients dont les lésions étaient de petite taille [126].

Cette diminution de la CF semble essentiellement portée par une diminution de la CF interhémisphérique comme nous allons le voir ci-dessous.

Les études [121], [123], [124], [129], [131], [145] ayant rapporté des augmentations de la CF au décours d'un infarctus cérébral restent minoritaires.

3.1.1. Diminution de la connectivité interhémisphérique

A l'exception de l'étude Liu et al [129] évoquée à la fin de ce chapitre, toutes les études ayant spécifiquement ciblé l'étude de la connectivité interhémisphérique entre régions homologues

(inter-CF, par exemple entre les cortex moteurs primaires droit et gauche) s'accordent sur une diminution nette de celle-ci au décours de l'infarctus [126]–[128], [130], [133], [134], [136]–[139].

Van Meer et al sont les premiers à avoir suggéré que l'infarctus impactait différemment les différents types de connectivité intra-réseau [133]. Dans ce modèle animal, 13 rats ont été suivis longitudinalement en IRMf, avec évaluation de leur performance motrice. Après une première évaluation, un infarctus cérébral était provoqué dans le territoire sylvien droit (occlusion de l'artère au moyen d'un microcathéter laissé en place pendant 90 minutes puis retiré). La lésion pouvait être sous-cortical (groupe 1, 5 rats) ou cortico-sous-corticale (groupe 2, 9 rats). Les rats étaient ensuite évalués à J3, J7, J21, J70. Quatre ROI ont été placées dans les cortex sensitifs et moteurs primaires droits et gauches, permettant d'analyser la connectivité interhémisphérique (inter-CF) d'une part et intrahémisphérique (intra-CF) d'autre part. Comme on peut le voir sur la figure 10 à la fin de ce paragraphe, inter-CF est significativement et profondément altérée, contrairement à l'intra-CF.

Liu et al. [129] sont donc les seuls à avoir rapporté une augmentation de la CF interhémisphérique entre les cortex moteurs primaires droit et gauche. Les 20 patients devaient avoir eu un déficit moteur initial suite à un infarctus sous-cortical touchant la capsule interne, puis avoir eu une évolution motrice favorable avec un score de Fugl-Meyer au moment de l'IRMf > 90/100. Cette IRMf était réalisée au moins 6 mois après l'infarctus. En comparaison des 16 témoins analysés, la CF entre les cortex moteurs primaires droit et gauche était plus élevée chez les patients. Un DTI était également réalisé dans cette étude et les auteurs rapportaient par ailleurs une corrélation négative entre les fractions d'anisotropie du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel ou des voies motrices transcallosales (diminuées chez les patients) d'une part et inter-CF d'autre part.

Pour mémoire, comme on le verra plus tard, la CF interhémisphérique est également celle qui reflète le mieux les performances des patients [127], [134].

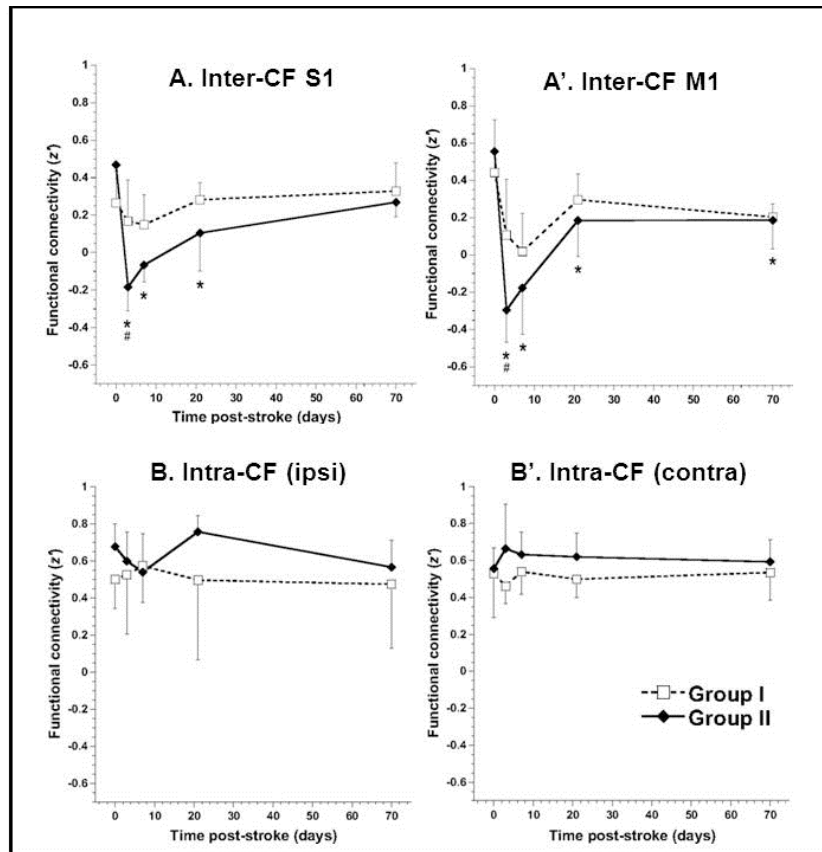


Figure 10 d'après Van Meer et al. [133]: évolution de la CF au sein du réseau sensitivo-moteur chez 13 rats ayant subi un infarctus cérébral sous-cortical (groupe I) ou cortico-sous-cortical (groupe II)

Diminution précoce et profonde de la CF interhémisphérique entre les cortex primaires droits et gauches sensoriels (A) et moteur (A') dans les deux groupes. Absence d'altération significative de la CF intrahémisphérique ipsilésionnel (B). Discrète augmentation de la CF contralésionnel (B') chez les rats ayant une lésion touchant le cortex

3.1.2. Impact sur la connectivité intrahémisphérique

L'impact d'un infarctus sur la connectivité intrahémisphérique est à ce jour plus discuté. Comme on vient de le voir, dans leur première étude [133], Van Meer et al n'ont pas mis en évidence d'altération significative de CF dans l'hémisphère **ipsilésionnel**. Dans l'hémisphère **contralésionnel**, les analyses post-hoc ont identifié une augmentation transitoire de la CF à J7 dans le groupe de rats ayant subi un infarctus cortico-sous-cortical par rapport aux rats ayant

subi un infarctus purement sous-cortical. Néanmoins, ces modifications n'étaient pas significatives en comparaison de la CF initiale avant infarctus. Il s'agit de la seule étude suggérant une augmentation de la CF dans l'hémisphère contralésionnel.

Deux ans après cette première publication et toujours chez l'animal (étude longitudinale chez 5 rats avec infarctus de taille moyenne, 8 rats avec des infarctus lésant plus largement le cortex et 10 rats témoins), la même équipe [126] a rapporté une diminution précoce de la connectivité intrahémisphérique **ipsilésionnelle** dans les deux groupes de rats malades. Celle-ci était suivie d'une augmentation progressive jusqu'à normalisation pour le groupe de rats ayant des lésions peu étendues, contrairement à ceux ayant de larges infarctus dont la CF ipsilésionnelle était encore significativement altérée à J70. Dans l'hémisphère **contralésionnel**, il existait une diminution de la cohérence du signal transitoire dans la première semaine.

Dns une étude longitudinale réalisée chez 13 patients hémiparétiques après un infarctus sous-cortical et 13 témoins, Xu et al [138] ont également rapporté une diminution discrète de la CF intrahémisphérique **ipsilésionnelle** à 2 semaines de l'infarctus avant normalisation progressive.

Dans une étude utilisant la théorie des graphes pour évaluer l'impact des lésions focales sur l'organisation des réseaux (cf. paragraphe suivant), Gratton et al [146] ont suggéré que seules les lésions affectant les nœuds de connections entre les réseaux pouvaient avoir des conséquences fonctionnelles suffisamment larges pour diffuser à l'hémisphère contralésionnel.

Il est à noter que contrairement à la CF interhémisphérique, aucune corrélation n'a été rapportée entre les scores cliniques et la CF intrahémisphérique [127], [138].

3.2. Impact de l'AIC sur l'architecture des réseaux

Les résultats concernant le retentissement d'un infarctus sur l'architecture des réseaux évaluée par la méthode des graphes sont contradictoires. En effet, chez le rat, Van Meer et al [126] ont rapporté une augmentation initiale des propriétés « petit-monde » : il existait en effet une augmentation du coefficient de clustering et des connexions de proximité dans la première

semaine, diminuant par la suite jusqu'à des valeurs physiologiques dès la 3ème semaine pour le groupe de rats ayant des lésions peu étendues, mais restant supérieure à la normale dans le groupe de rats ayant des lésions plus larges. A l'inverse, Wang et al [132] avaient rapporté une désorganisation progressive du réseau moteur tendant vers une organisation aléatoire chez 10 patients hémiparétiques après un infarctus sous-cortical et évalués en IRMf de repos à 1, 2, 4, 12 semaines et 1 an.

Par ailleurs, dans une étude portant sur 31 patients présentant des lésions focales (majoritairement des AVC, mais également des traumatismes crâniens ou des tumeurs) et 24 témoins, Gratton et al [146] ont étudié l'impact des lésions sur la connectivité de 4 réseaux évalués par la méthode des graphes. Ils ont rapporté une diminution du coefficient de modularité chez les patients, soit le rapport entre le nombre de connections au sein d'un réseau sur le nombre de connections entre les réseaux. Cette diminution de la modularité affectait les deux hémisphères, mais était plus marquée dans l'hémisphère lésé. Les auteurs ont souligné que les lésions affectant des nœuds ayant un taux élevé de connexions inter-réseaux affectaient davantage le degré de modularité que celles touchant des nœuds ayant un nombre élevé de connexions intra-réseaux (la figure 11 illustre ces différents nœuds et leur rôle dans la structure des réseaux).

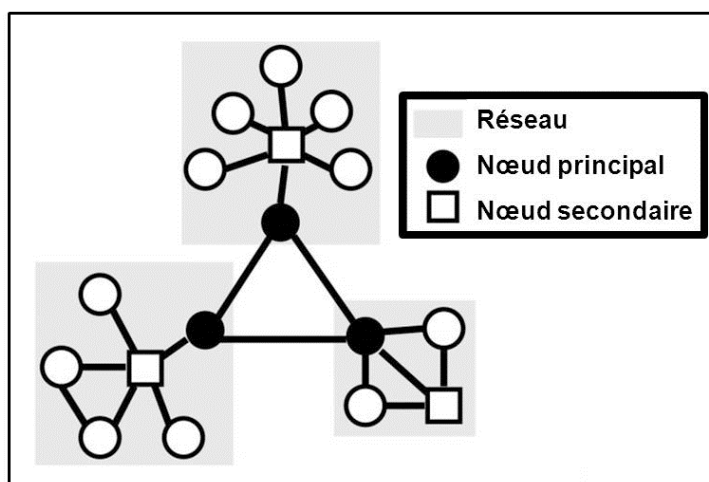


Figure 11 d'après Gratton et al, 2012 [146]: organisation intra et inter-réseaux

Les nœuds principaux connectent les réseaux entre eux alors que les nœuds secondaires connectent les différentes parties d'un même réseau. Les lésions touchant les nœuds principaux et affectant donc les connexions inter-réseaux entraînent une désorganisation plus diffuse de la connectivité fonctionnelle.

Ceci suggère que **les nœuds ayant un rôle de connexion entre les réseaux ont un rôle crucial dans le retentissement des lésions**, comme cela avait déjà été proposé par les études de simulation [95].

3.3. Modifications de la connectivité fonctionnelle : le reflet de la connectivité structurale ?

Nous avons vu que la connectivité fonctionnelle repose fortement sur les liens anatomiques : les dommages aux voies neuronales ont donc logiquement une incidence sur les possibilités de synchronisation et d'interaction entre les régions cérébrales.

Cette répercussion des modifications de la connectivité anatomique sur la connectivité fonctionnelle a été suggérée dès la première publication en 2007 par He et al [140]. Cette étude portait plus précisément sur la connectivité fonctionnelle intrinsèque puisque les auteurs ont utilisé les données IRMf acquises pendant une tâche attentionnelle chez 11 patients hémiparétiques et 12 sujets témoins. Afin de ne retenir que les fluctuations du signal BOLD en lien avec l'activité intrinsèque, les fluctuations corrélées au paradigme de la tâche ont été soustraites. Deux réseaux attentionnels ont été étudiés à partir de ROI. Un réseau attentionnel dorsal, dont les 4 ROI n'étaient lésés chez aucun des patients, et un réseau attentionnel ventral, dont les 5 ROI étaient lésés à des degrés variables.

Les patients bénéficiaient d'une évaluation de leur troubles attentionnels et d'une IRMf à 1 mois puis 40 semaines de l'AVC. Si au stade précoce la CF était significativement diminuée dans les deux réseaux attentionnels, seule celle du réseau ventral était diminuée au stade chronique, suggérant qu'une normalisation de la CF n'était possible qu'au sein d'un réseau anatomiquement indemne (en l'occurrence le réseau attentionnel dorsal).

De même, dans une étude longitudinale portant sur l'étude de la CF de repos au sein de 8 réseaux identifiés par une ACI chez 12 patients, Ovadia et al [122] ont mis en évidence des variations de la CF uniquement pour les réseaux lésés par l'infarctus, alors que la CF était stable dans les réseaux anatomiquement intacts.

Cinq études ont spécifiquement cherché à préciser le lien entre CF anatomique et fonctionnelle en utilisant une imagerie multimodale avec tenseur de diffusion [126]–[129], étude de la fixation du manganèse [130] ou mesure de l'épaisseur corticale [131].

Dans leurs études réalisées chez le rat et développées plus haut, Van Meer et al [130] avaient par ailleurs injecté du manganèse dans le faisceau cortico-spinal lésé de ses souris, avant de provoquer l'infarctus cérébral. Lors du sacrifice des animaux, la fixation du traceur a pu être étudiée. Les auteurs ont corrélé la diminution de la CF interhémisphérique du réseau moteur à la diminution de la diffusion transcallosale de manganèse, traduisant l'altération des mécanismes de transport et donc la souffrance axonale. L'augmentation de la CF intrahémisphérique au sein de l'hémisphère sain était par ailleurs corrélée à une accumulation du traceur plus marquée que chez les souris témoins. Ils ont par la suite [126] corrélé la diminution de CF interhémisphérique aux variations de fraction anisotrope observées dans le faisceau cortico-spinal homolatéral.

Chez 23 patients (et 13 témoins) ayant bénéficié d'une IRM multimodale à 1 mois d'un infarctus cérébral, Carter et al [127] ont également pu corrélérer le pourcentage de lésion du faisceau cortico-spinal à la diminution de CF interhémisphérique et à moindre degré à la diminution de CF intrahémisphérique (seule la corrélation avec inter-FC persistant après correction pour le volume de l'infarctus).

Néanmoins, ce lien entre connectivités structurelle et fonctionnelle reste complexe, notamment en ce qui concerne le retentissement des voies de connexions anatomiques transcallosales sur la connectivité interhémisphérique. Chen et Schlaug [128] ont étudié le réseau moteur en IRMf au repos et tenseur de diffusion chez 11 patients (4 à 26 mois après un infarctus sylvien) et 12 témoins. Ils ont mis en évidence une diminution de la CF interhémisphérique entre les cortex moteurs primaires ainsi qu'une diminution de la fraction d'anisotropie du tractus cortico-spinal ipsilésionnel et des voies transcallosales. Néanmoins, il n'y avait pas de corrélation entre la diminution de la CF interhémisphérique et la FA des voies transcallosales.

Les résultats de Liu et al [129] sont encore plus surprenant. Les auteurs ont mesuré les FA du faisceau cortico-spinal (FCS) homolatéral et des voies transcallosales entre les cortex moteurs primaires droit et gauche (voies M1-M1). Cette étude était réalisée chez 20 patients ayant eu un infarctus sous-cortical responsable d'un déficit moteur initial d'évolution secondairement

favorable. Les patients étaient évalués à plus de 6 mois de l'infarctus et comparés à 16 sujets sains. Les valeurs de FA du FCS et M1-M1 étaient plus basses chez les patients et positivement corrélées entre-elles. Mais plus étonnant, les auteurs ont rapporté une corrélation négative entre ces fractions et la connectivité fonctionnelle entre les cortex moteurs primaires (une FA des voies transcalleuses plus basse étant associée à une augmentation de la CF entre ces mêmes aires corticales). Pour mémoire, cette étude est par ailleurs l'une des rares à avoir rapporté une CF interhémisphérique plus élevée chez les patients que chez les témoins.

Ces résultats suggèrent que la connectivité interhémisphérique ne reflète pas directement l'intégrité ou la lésion des connexions interhémisphériques (transcalleuses), mais plutôt **l'intégrité anatomique globale du système**.

En outre, il semble exister une **capacité d'adaptation fonctionnelle en dépit des lésions structurelles**. Dans une étude combinée en IRMf au repos, IRMf d'activation et mesure de l'épaisseur corticale réalisée chez 26 patients ayant une séquelle sous-corticale touchant le faisceau cortico-spinal et 24 témoins sains, Zhang et al. [131] ont montré que bien que l'épaisseur corticale de M1 ipsilésionnel ait été réduite, il existait une augmentation de l'activation de cette région, ainsi qu'une augmentation de sa connectivité fonctionnelle au sein du réseau moteur.

3.4. Modifications de la connectivité fonctionnelle : quel impact clinique ?

3.4.1. Reflet des performances

Les altérations de la connectivité fonctionnelle apparaissent comme un bon reflet des déficits présentés par les patients. La CF du réseau moteur a ainsi pu être reliée aux performances motrices des sujets [114], [128], [132]–[134], [136].

Ces résultats ne sont pas spécifiques du réseau somato-moteur, puisque des scores de langage ont été corrélés à une diminution de la CF dans le réseau de langage [144] chez des patients aphasiques [125] (avec un pattern spécifique pour les patients souffrant d'une apraxie du

langage [143]), des scores d'anxiété et de cognition à la CF du mode par défaut [119], [120], des scores attentionnels à la CF de réseaux attentionnels chez des patients négligents [134], [140] et des scores de dépression à la CF du réseau affectif chez des patients souffrant d'une dépression post-infarctus [145].

Si la CF interhémisphérique d'un réseau donné est constamment rapportée comme associée à un déficit clinique cohérent (par exemple diminution de la CF entre les cortex moteurs primaires corrélée au déficit moteur) [127], [128], [132]–[134], [136], [138], aucune corrélation similaire n'a pu être établie avec la CF intrahémisphérique au sein de l'hémisphère sain comme de l'hémisphère lésé [134], [138].

3.4.2. Pronostic du handicap

La CF des réseaux de repos apparaît non seulement corrélée aux performances des patients à un instant t, mais semble aussi pouvoir prédire leur évolution clinique. Park et al [135] ont ainsi rapporté que la CF entre M1 ipsilésionnel et les thalami, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus frontal médian contralatéraux était corrélée à la récupération motrice à 6 mois. Jung et al [137] se sont appuyés sur une évaluation multimodale combinant l'IRMf au repos à une IRMf de tâche passive pour préciser le pattern de récupération chez 8 patients ayant un déficit du membre supérieur après un infarctus cérébral. L'IRMf était réalisée à 3 semaines de l'infarctus et les patients étaient évalués cliniquement à 3 semaines, 3 mois et 6 mois. Les auteurs ont identifié 3 patterns de récupération : 4 patients n'ont pas récupéré, 2 ont récupéré progressivement entre 3 semaines et 6 mois, 2 ont une évolution favorable mais retardée entre 3 et 6 mois. La CF interhémisphérique entre les cortex moteurs primaires était significativement plus élevée chez les patients ayant eu une récupération progressive, par rapport aux 2 autres groupes. La tâche de mouvement passif de la main plégique à 3 semaines permettait de mieux détecter les patients ayant un potentiel de récupération : une activation de M1 ipsilésionnel était enregistrée chez tous les patients de bon pronostic, une désactivation de M1 contralésionnel chez les patients allant avoir une récupération différée, alors qu'aucune activation ou désactivation n'était mise en évidence chez les 4 patients toujours déficitaires à 6 mois.

Là encore, ces résultats ont été étendus à d'autres réseaux. Lassale-Lagadec et al [119] ont étudié la CF du mode par défaut identifié en ACI lors d'une IRMf au repos à J10 d'un infarctus cérébral chez 24 patients. Celle-ci a pu être corrélée à des scores d'anxiété et de

dépression à 3 mois de l'infarctus (l'anxiété à 3 mois était corrélée au z-score du gyrus temporal moyen gauche et anticorrélée au z-score du cortex cingulaire gauche ; la dépression à 3 mois était corrélée aux z-scores du gyrus temporal moyen gauche, du précunéus gauche et anticorrélée à celui du néostriatum gauche). La CF du réseau fronto-temporal gauche a également pu être corrélée à la récupération de l'aphasie [125].

La CF intra-hémisphérique semble également jouer un rôle dans la récupération. L'augmentation de la CF ipsilésionnelle du mode par défaut a été corrélée à la récupération de troubles cognitifs [141] et l'augmentation de la CF contralésionnelle du réseau sensitif corrélée à la diminution de troubles sensitifs [139].

3.5. Limites des données de la littérature

L'enrichissement de la littérature (6 études entre 2007 et 2011, 21 études entre 2011 et 2015) traduit bien l'intérêt croissant pour l'IRMf au repos chez les victimes d'AVC, cette technique étant particulièrement adaptée à cette population de patients.

Néanmoins on voit que l'essentiel des données se **focalise sur un réseau**, à ce jour essentiellement le réseau moteur. Pourtant l'IRMf au repos offre l'avantage (en comparaison de l'IRMf de tâche) de pouvoir étudier simultanément différents réseaux.

Seules 3 études ont utilisé une approche « multi-réseaux » non ciblée sur un symptôme spécifique :

- Gratton et al [146], déjà cités précédemment, ont étudié 4 réseaux (fronto-pariétal, occipito-pariétal, temporaux central et médial) à partir d'un jeu de 19 ROI chez 31 patients présentant des lésions focales. Dans cette étude, le but n'était pas de corréler les patterns de CF observés à la clinique mais de comprendre l'impact de ces lésions focales sur l'organisation architecturale entre et au sein des réseaux.
- Wang et al [116], ont identifié 11 réseaux par une analyse en composantes indépendantes. La CF de ces réseaux chez 25 patients à plus de 6 mois d'un infarctus sous-cortical était comparé à celle de 22 témoins. Cette étude ne comportait pas d'analyse de paramètres

cliniques. Chez les patients, les auteurs ont rapporté à la fois des modifications de la CF intra-réseau et inter-réseaux. Les modifications de la CF intra-réseau étaient différentes selon les réseaux, avec soit une augmentation de la CF (pour les réseaux moteur, visuel, auditif, attentionnel dorsal, et du mode par défaut) soit une diminution de la CF (réseaux fronto-pariétal et mode par défaut antérieur) chez les patients. Les modifications portaient également sur la connectivité inter-réseaux, avec l'apparition d'une corrélation négative entre des réseaux non-corrélés chez les témoins (visuel et auditif, visuel et moteur) ou la modification de corrélations présentes chez les témoins (diminution des corrélations positives entre les modes par défaut antérieur et postérieur, le mode par défaut postérieur et le réseau fronto-pariétal droit ; corrélations négatives moins marquées entre les réseaux auditifs et fronto-pariétal droit, le mode par défaut postérieur et le réseau moteur dorsal).

- Ovadia-Caro et al [122] ont étudié 8 réseaux identifiés en ACI chez 12 patients ayant subi un infarctus sus-tentorial. Le but était double : déterminer si les réseaux lésés et non lésés étaient affectés différemment et rechercher une corrélation entre l'évolution de la CF et celle du NIHSS. Les patients étaient évalués en IRMf au repos avec réalisation d'un NIHSS à J1, J7 et J90.

Comme illustré sur la figure 12, les auteurs ont défini pour chaque patient et chaque réseau un coefficient de concordance quantifiant la similarité du réseau à travers les 3 acquisitions. Le delta de concordance (somme des coefficients de concordance des réseaux non lésés – somme des coefficients de concordance des réseaux lésés) suggérait que les réseaux lésés étaient plus affectés que les réseaux non lésés ($p=0.018$). Ce delta de concordance était corrélé à l'évolution du score NIHSS entre J1 et J90 ($r=0.5$). Bien que le score NIHSS présente un effet plancher (un patient peut avoir un score NIHSS bas mais un handicap significatif), cette approche est particulièrement novatrice puisqu'elle est la première à proposer une approche globale du déficit, et réduite à un symptôme isolé.

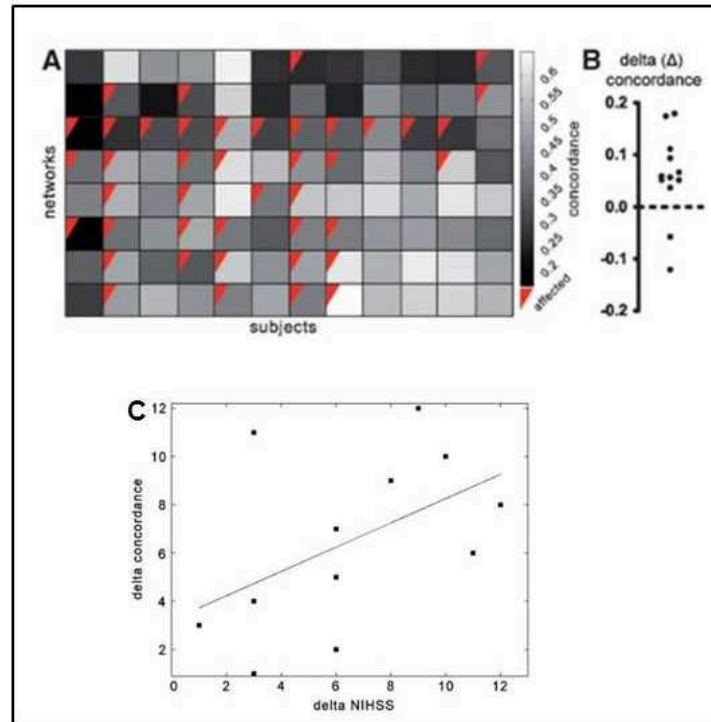


Figure 12 d'après Ovadia-Caro et al, 2012 [122] : effet longitudinal d'un infarctus cérébral sur les réseaux de repos (étude réalisée chez 12 patients évalués à J1, J7 et J90 d'un infarctus sous-cortical)

Pour chaque réseau de chaque patient, la figure A donne le coefficient de concordance, correspondant à la similarité du réseau au cours des 3 IRM. Un triangle rouge indique que le réseau est lésé par l'infarctus. Plus le coefficient de concordance est élevé et plus le réseau est reproductible. La figure B indique la répartition des deltas de concordance de chaque patient tels que $\Delta C = \text{somme des coefficients de concordance des réseaux altérés} - \text{somme des coefficients de concordance des réseaux indemnes}$, montrant que les réseaux non lésés sont plus stables au cours du temps. La figure C illustre la corrélation entre le delta de concordance et l'évolution du NIHSS entre J1 et J90, les patients ayant eu la plus grande amélioration de score NIHSS ayant les réseaux les plus stables ($r=0.5$).

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
He et al, 2007 Neuron [140]	Réseaux attentionnels : - fronto-pariétal ventral (lésé) - fronto-pariétal dorsal (indemne)	- 11 patients héminégligents après infarctus hémisphérique droit - 12 témoins appariés en âge - 2 évaluations en IRMf avec tâche de Posner à 30 jours et 40 semaines	- Analyse de la CF à partir de ROI : 5 ROI pour le réseau ventral (+/- détruites) et 4 pour le dorsal (indemnes) - IRMf de tâche avec soustraction des fluctuations en liens avec la tâche permettant analyse de l'activité intrinsèque	CF du réseau dorsal (indemne) : - diminuée à la phase aigüe et non à la phase chronique ; - corrélée aux performances aux 2 stades CF du réseau ventral (lésé): - diminuée entre toutes les ROI étudiées et aux 2 stades - corrélation de la CF MFG-STs et MFG-TPJ avec les performances
Wang et al, 2010 Brain [132]	Réseau moteur	- 10 patients hémiparétiques après un infarctus sous-cortical gauche lésant les voies motrices - 9 témoins appariés en âge - 1 à 5 IRMf avec 6 minutes de resting-state par patients (à 1 et 2 semaines, 1, 3 et 12 mois)	Analyse de la CF à partir de 21 ROI pour établir une matrice de corrélation (corrélations de toutes les ROI deux à deux), puis conversion de chaque matrice en graphe de connectivité selon la théorie des graphes	Au cours de la récupération : - désorganisation progressive du réseau vers un mode aléatoire, - augmentation de la CF entre les cortex moteurs primaires, corrélée aux performances des patients
Van Meer et al, 2010 The journal of neuroscience [133]	Réseau -moteur	Modèle animal - 13 rats avec infarctus dans le territoire de l'artère sylvienne droite dont 5 sous-corticaux et 9 corticaux-sous-corticaux - suivi longitudinal à J-2, puis J+3, 7, 21 et 70	Analyse de la CF à partir de ROI Etude spécifique de la CF - interhémisphérique entre régions homologues (inter-CF) - intrahémisphérique dans chaque hémisphère (ipsi et contra-CF).	- Diminution précoce de l'inter-CF, puis augmentation progressive au cours de la récupération. - Corrélation de l'inter-CF avec les performances. - Pas de modification de l'ipsi-CF - Augmentation de la contra-CF seulement après lésion cortico-sous-corticale

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Van Meer et al, 2010 Journal of cerebral blood flow [130]	Réseau moteur	Modèle animal 8 rats à J70 d'un infarctus sylvien droit (4 sous-corticaux et 4 corticaux sous-corticaux) 7 rats témoins	Analyse couplée : de la CF à partir de ROI (cf ci-dessus) de la connectivité anatomique (étude de la fixation de manganèse en IRM)	- Diminution de l'inter-CF après infarctus, plus marquée en cas de lésion étendue, et corrélée à une diminution de la diffusion transcaleuse du traceur - Augmentation de la contra-CF en cas d'infarctus étendu, corrélée à une accumulation plus marquée du traceur
Carter et al, 2010 Annal Neurol [134]	2 réseaux : - attentionnel dorsal - moteur	- 23 patients à moins de 40 jours d'un AVC (18 infarctus, 5 hémorragies) - 11 témoins - IRMf comportant 6 à 8 sessions de 4 minutes de repos	Analyse de la CF à partir de ROI. Etude spécifique de la CF - interhémisphérique entre régions homo (inter-CF) et hétérologues - intrahémisphérique (ipsi et contra-CF)	- Performance attentionnelle corrélée à la diminution de l'inter-CF au sein du réseau attentionnel, sans lien avec les autres types de connectivité - Résultats similaires dans le réseau moteur
Park et al, 2011 Stroke [135]	Réseau moteur	- 12 patients avec infarctus sustentoriel - étude longitudinale : Evaluation comportementale et en IRMf (5 minutes de repos) dans les deux premières semaines puis à 1, 3 et 6 mois - 11 témoins	Analyse de la CF de M1 ipsilésionnel à partir de test t réalisés sur la carte de connectivité Analyse des corrélations entre performance des patients et indice de latéralité (IL, représentant le rapport entre le nombre de voxels corrélé à M1 ipsilésionnel/contralésionnel)	- Augmentation progressive de la CF de M1 avec les régions ipsilatérales du réseau moteur, diminution progressive de la CF de M1 avec les régions contralesionnelles - Augmentation persistante de l'index de latéralité chez les patients par rapport aux témoins, maximales à 1 mois - CF précoce de M1 ipsilésionnel avec les thalami, la SMA et le gyrus frontal médian contralatéraux corrélée à la récupération à 6 mois

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Van Meer et al, 2012 The journal of neuroscience [126]	Réseau moteur	Modèle animal - 14 rats avec infarctus sylvien droit (5 avec atteinte corticale modérée, 8 avec atteinte corticale étendue) - 10 rats témoins - Etude longitudinale à J-2, puis J+3, 7, 21 et 70	- Analyse de la CF à partir de ROI - Evaluation de l'architecture des réseaux en théorie des graphes - Evaluation de la connectivité structurelle en DTI (mesure de la fraction anisotropique –FA– du faisceau cortico-spinal)	- Diminution précoce de la CF interhémisphérique ; puis retour progressif à la normal dans le groupe « lésion modérée » contrairement au groupe « lésion large » - Augmentation précoce des propriétés « petit-monde » avec retour progressif vers un mode physiologique - Variations de CF interhémisphérique corrélées aux variations de FA du faisceau cortico-spinal homolatéral et non controlatéral, quelle que soit la taille de la lésion
Lassalle-Lagadec et al, 2012 Radiology [119]	Mode par défaut	- 24 patients avec infarctus épargnant le mode par défaut - IRMf à J10 de l'infarctus - Evaluation des symptômes dépressifs et anxieux à J10 et M3	- Identification du mode par défaut en ACI - calcul des coefficients de corrélation entre les z-scores des cartes de connectivité et les scores cliniques	- Anxiété à J10 corrélée aux gyrus temporaux moyens D et G et anticorrélée aux cortex cingulaire médian et insulaire G ; anxiété à M3 corrélée au gyrus temporal moyen G et anticorrélée au cortex cingulaire G. - Dépression à J10 non corrélée à la CF ; dépression à M3 corrélée au gyrus temporal moyen G et au précunéus G et anticorrélée au néostriatum G.
Carter et al, 2012 Neurorehabilitation and neural repair [127]	Réseau moteur	- 23 patients victimes d'un premier infarctus ; évaluation motrice (16/23) et IRMf (23/23) < 4 semaines de l'infarctus - 13 témoins - IRMf avec 4 à 6 sessions de repos de 4.5 min	Approche combinée : - identification du tractus cortico-spinal chez les témoins → calcul de son degré d'atteinte chez les patients - Etude de la CF à partir de 6 ROI et calcul de l'inter-CF, l'ipsi-CF, la contra-CF - régression multiple pour recherche de corrélation entre lésion du tractus, altération de la CF et déficit moteur	- % de lésion du tractus corrélé à inter-CF et ipsi-CF mais pas contra-CF ; après correction pour le volume de la lésion seulement corrélé à inter-CF ; sur les 6 ROI étudiées, corrélation du % de lésion du tractus uniquement avec inter-CF entre M1 D et G - inter-CF corrélée aux performances motrices uniquement si % de lésion du tractus non inclus dans le modèle. Si modèle combiné : corrélation des performances avec le % de lésion du tractus et non la CF

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Gratton et al, 2012 Journal of cognitive neuroscience [146]	Utilisation de 19 ROI identifiant 4 réseaux : fronto-pariétal, occipito-pariétal, temporaux central et médial	- 31 patients avec des lésions focales unilatérales (AVC, traumatismes crâniens et tumeurs) - 24 témoins - IRMf avec 10 minutes de repos	- Matrice de corrélation entre 19 ROI - transformation des matrices en graph de connectivité - comparaison des graphes de chaque patient avec groupe témoin	- au sein de chaque réseau, identification de nœud accessoire et de nœuds principaux connectant les réseaux entre eux - seules les lésions des nœuds principaux entraînent une désorganisation des réseaux, affectant les deux hémisphères
Ovadia-Caro et al, 2013 Journal of cerebral Blood Flow [122]	8 réseaux : réseaux visuels medial et lateral, auditif, sensorimoteur, exécutif, attentionnels droit et gauche et mode par défaut	- 12 patients avec infarctus sus-tentoriels - Evaluation clinique (NIHSS) et IRMf longitudinale de phase aigüe à J1, J7 et J90	- Identification des réseaux en ACI - identification des réseaux altérés par la lésion vs indemnes - Etude de la variation de CF entre les réseaux lésés et non lésés - recherche des variations de CF corrélées à la variation de NIHSS	- plus de variation de CF dans les réseaux lésés par rapport aux réseaux non lésés (CF stables) - Entre J1 et J90, corrélation de l'évolution de la CF et du NIHSS
Tuladhar et al, 2013 [120]	Mode par défaut	- 20 patients avec infarctus sus ou sous-tentoriel - 21 témoins - évaluation cognitive (délai 6 à 8 semaines après AIC) - IRMf avec 10 minutes de repos, (délai 9 à 12 semaines après AIC)	- Identification du mode par défaut à partir d'une ACI puis définition de 10 ROI - Analyse de la CF du mode par défaut à partir des ROI pour comparaison avec les témoins et corrélation à la clinique	- diminution de la CF au sein du mode par défaut chez les patients par rapport aux témoins - corrélation de la CF du mode par défaut aux tests cognitifs chez les témoins mais pas chez les patients

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Golestani et al, 2013 Neuroréhab. Repair [136]	Réseau moteur	- 51 patients avec infarctus sous ou sus-tentoriels, atteinte corticale ou non (30 avec parésie de la main ; 20 sans déficit) - 15 témoins - évolution longitudinale score moteur NIHSS et IRMf à J1, J7 et J90	- utilisation du cortex moteur primaire comme ROI pour identification du réseau moteur - mesure de la CF entre les 2 cortex moteurs primaires et au sein du réseau moteur - recherche de corrélation avec l'évolution du déficit moteur	- diminution précoce de la CF entre les cortex moteurs primaires chez les patients déficitaires, par rapport aux témoins et aux patients sans déficit de la main - normalisation de la CF en cas de récupération motrice
Chen & Schlaug, 2013 Frontiers in Neurology [128]	Réseau moteur	- 11 patients avec infarctus sylvien (délai 4 à 26 mois) - 12 témoins - IRMf avec 10 minutes de repos + tenseur de diffusion	Approche combinée : - utilisation de M1 comme ROI pour mesure de l'inter-CF - Etude des faisceaux cortico-spinaux et de voies transcalleses - recherche de corrélations entre inter-CF, performances motrices et les faisceaux étudiés	- performances motrices corrélées à inter-CF entre M1 D et G - diminution de la FA du tractus cortico-spinal ipsilésionnel et des voies transcalleses chez les patients - Performances motrices corrélées à la FA des voies transcalleses mais pas du tractus cortico-spinal - pas de corrélation entre inter-FC et la FA des voies transcalleses
Jung et al, 2013 J Rehabil Med [137]	Réseau moteur	- 8 patients avec déficit du membre supérieur à 3 semaines d'un infarctus cérébral - IRMf avec repos (8 minutes) et tâche (mouvement passif du bras) (délai moyen 3 semaines) - évaluation des fonctions motrices à 3 semaines, M3 et M6	- 3 groupes de patients en fonction du pattern de récupération : pas de récupération à M6 (4), récupération progressive entre S3 et M6(2), ou différée entre M3 et M6 (2) - mesure de l'inter-CF de repos entre M1 droit et gauche à partir de ROI - mesure des activations et désactivations lors de la tâche de mouvement passif.	- inter-CF plus élevée dans le groupe avec récupération progressive - intérêt de la tâche de mouvement passif de la main plégique pour préciser le pattern de récupération : activation de M1 ipsilésionnel dans les deux groupes de bon pronostic, désactivation de M1 contralésionnel seulement dans le groupe avec récupération différée entre M3 et M6, pas d'activation ou désactivation dans le groupe ayant un mauvais pronostic

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Dacosta-Aguayo et al, 2014 Human Brain Mapping [121]	6 réseaux (différents entre patient et témoins) sur les 18 réseaux identifiés en ACI	- 18 patients avec infarctus sub-cortical - évaluation cognitive initiale et à M3 (8 avec et 10 sans récupération cognitive) - IRMf à 3 mois (8 minutes de repos) - 18 témoins	- Analyse en composantes indépendantes : 18 réseaux identifiés, - Analyses statistiques portant sur les 6 réseaux différant entre les groupes : frontal, fronto-temporal, pariétal, mode par défaut, visuel associatif et ganglions de la base	- En comparaison des témoins, diminution de la CF des patients au sein des réseaux pariétal et des ganglions de la base, augmentation de la CF dans les 4 autres réseaux - Résultats identiques dans le sous-groupe de patient avec mauvaise évolution cognitive - Patients avec bonne évolution cognitive : diminution de la CF uniquement dans le réseau des ganglions de la base et augmentation de la CF uniquement dans les réseaux fronto-temporal et le mode par défaut - Corrélation positive de la CF de réseau frontal et négative de la CF des ganglions de la base avec certains paramètres cognitifs
Xu et al, 2014 Plos One [138]	CF du cortex sensorimoteur primaire contralésionnel (CL_PSMC)	- 13 patients hémiparétiques après un infarctus sous-cortical - IRMf (6 minutes de repos) et évaluation motrice à 1 et 2 semaines, 1, 3 et 12 mois - 13 témoins appariés en âge et en sexe	- Utilisation d'une ROI pour étudier la CF de CL_PSMC à partir de la carte connectivité - utilisation d'un modèle linéaire mixte pour analyser les changements de CF au cours du temps	- diminution de la CF entre les PSMC chez les patients dès S1, atteignant son minima à S2, puis réaugmentant progressivement jusqu'à se normaliser à 1 an - corrélation avec les scores cliniques uniquement pour la CF entre les PSMC droit et gauche - diminution discrète de la CF intra-hémisphérique contralésionnel à 2 semaines, puis normalisation progressive ; pas de corrélation avec les scores cliniques

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Zhang et al, 2014 Biomed Research International [145]	Réseau affectif	- 50 patients victimes d'un AIC dont 26 présentant une dépression secondaire à l'AIC - évaluation IRMf (8 minutes de repos) et dépression < 2 semaines de l'AIC - 24 témoins appariés en âge et sexe	- Etude de la CF à partir de ROI - Réalisation de la carte de connectivité du réseau affectif à partir du cortex cingulaire antérieur (CCA) - Analyse statistique réalisée sur la carte de connectivité	- augmentation de la CF entre le CCA et le gyrus temporal inférieur gauche, partie postérieure gyrus frontal inférieur droit, partie antérieure du gyrus frontal inférieur gauche chez les patients ayant une dépression post infarctus par rapport aux 2 autres groupes - corrélation de la CF entre la partie antérieure du gyrus frontal inférieur gauche et un des scores de dépression
Wang et al, Journal of cerebral blood flow metabolism, 2014 [124]	11 réseaux	- 25 patients avec infarctus de la capsule interne ; déficit moteur initial ayant récupéré (FMS > 90/100) - pas de score fonctionnel - 22 témoins - IRMf > 6 mois de l'AIC	-Analyse en composantes indépendantes	Modifications de la CF intra-réseau: - Augmentation de la CF des réseaux: moteur, visuel, auditif, attentionnel dorsal, et du mode par défaut - Diminution de la CF du réseau fronto-pariétal et du mode par défaut antérieur Modification de la CF inter-réseaux : - Apparition d'une corrélation négative entre les réseaux visuel et auditif, visuel et moteur, non corrélés chez les témoins - Chez les témoins, corrélations positives entre les modes par défaut antérieur et postérieur, le mode par défaut postérieur et le réseau fronto-pariétal droit, diminuées chez les patients - chez les témoins corrélations négatives entre les réseaux auditifs et fronto-pariétal droit, le mode par défaut postérieur et le réseau moteur dorsal, moins prononcées chez les patients.

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Zhang et al, 2014 Stroke [131]	Réseau moteur	- 26 patients avec déficit moteur initial après infarctus sous-cortical, dont 12 avec récupération partielle et 14 avec récupération complète - 24 témoins appariés en âge - IRMf de repos et de tâche motrice de la main contralésionnel	Approche combinée : - IRMf au repos : Etude de la CF à partir de ROI (carte de connectivité pour M1 ipsilésionnel) et de l'amplitude des fluctuations spontanées - IRMf de tâche - mesure de l'épaisseur corticale de M1 ipsilésionnel	- diminution de l'épaisseur corticale de M1 chez les patients - augmentation de l'activation de M1 chez les patients, tendant à être plus marquée chez les patients ayant partiellement récupéré - augmentation de l'amplitude des fluctuations spontanées au sein de M1 chez les patients, plus marquée chez les patients ayant complètement récupéré - augmentation de la CF entre M1 et les AMS D et G, le cortex post-central controlatéral
Ding et al, 2014 Neuroscience [123]	Mode par défaut	- 18 patients dont la moitié avec des troubles cognitifs ; - 20 témoins - IRMf repos à entre J5 et J10 - évaluation des troubles cognitifs (MMSE et MoCA) à J10 et 3 mois d'un infarctus	- Etude de la CF du mode par défaut par une analyse en composantes indépendantes	- Comparaison patients versus témoins : augmentation de la CF du cortex préfrontal médian (CPFM) et de l'hippocampe gauche (HG), plus marquées chez les patients sans troubles cognitifs ; diminution de la CF du cortex cingulaire postérieur (CCP), - CF du CCP corrélée à la MoCA à J10 et CF de l'HG corrélée à la MoCA à 3 mois.
Zhu et al, Frontier Behavioral Neuroscience, 2014 [125]	Réseau de langage (réseau fronto-pariétal gauche)	- 13 patients aphasiques après infarctus sylvien gauche - 13 témoins - IRMf et évaluation du langage à 1 moi et 2 mois de l'AIC	- Etude du réseau fronto-pariétal gauche (FPG) par une analyse en composantes indépendantes	- Diminution de la CF entre le FPG et cortex médio-frontal droit chez les patients, corrélée à la sévérité de l'aphasie - Diminution de la CF au sein du FPG, corrélée à la sévérité de l'aphasie - Evolution de la CF du FPG corrélée à la récupération de l'aphasie

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
Park et al, European Journal of Neuroscience, 2014 [141]	Mode par défaut	- 11 patients - 11 témoins - IRMf à 1, 3 et 6 mois après infarctus + évaluation cognitive pour 7 patients	- Etude de la CF du mode par défaut à partir de ROI	- diminution de la CF chez les patients à 1 mois avec quasi-normalisation dès 3 mois - amélioration de la CF ipsi-lésionnelle en du cortex préfrontal dorsolatéral en parallèle de la récupération cognitive
Bannister, Front Neurol. 2015 [139]	Réseau sensitif	- 10 patients avec troubles sensitifs - 10 témoins - IRMf + évaluation clinique à 1 mois et 6 mois	- Etude de la CF du réseau sensitif à partir de 6 ROI	- diminution de la CF interhémisphérique à M1 chez les patients avec augmentation à M6 - Augmentation de la CF contralésionnelle entre M1 et M6 corrélée à la récupération
Nair et al ; Annals of clinical and translational neurology, 2015 [144]	Réseau de langage	- 26 patients - 26 témoins - 13 contrôles avec facteurs de risque vasculaire - IRMf à J5 de l'AIC - épreuve de fluence verbale (FV) au moment de l'IRMf et à 4.5 mois pour 14 des patients	- Etude de la CF du réseau de langage à partir de 23 ROI	- A la phase précoce : diminution de la CF et de la FV chez les patients par rapport aux témoins, sans différence avec les sujets à risque - A la phase tardive : pas de différence de CF entre les 3 groupes, malgré une FV toujours plus basse chez les patients et les contrôles vasculaires ; augmentation par rapport à la CF des patients à la phase précoce
Liu et al, Stroke, 2015 [129]	Réseau moteur	- 20 patients avec AIC sous- cortical, déficit moteur initial d'évolution favorable (Fugl- Meyer > 90/100) - 16 témoins - IRM (f + DTI) > 6 mois AIC	Etude multimodale : Etude de la CF entre ROI M1 ipsi/contra DTI avec mesure de la FA des voies transcallosales M1-M1 et du faisceau cortico-spinal (FCS)	- Chez les patients : diminution de la FA M1-M1 et du FCS ipsi-lésionnel augmentation de la CF M1-M1 corrélation positive entre les FA M1-M1 et FCS corrélation négative entre les FA et la CF -

Auteurs	Réseaux étudiés	Population étudiée	Méthodologie	Résultats principaux
New et al, 2015 Neuroimage [143]	Réseau de langage	- 38 patients droitier ayant fait un AIC hémisphérique gauche dont 15 présentant une apraxie du langage; délai variable (médiane 27 mois; 1 à 156) - 18 témoins	- Etude la CF à partir de 6 ROI (gyrus frontal inférieur, insula antérieure et cortex prémoteur ventral droits et gauches)	- Réduction de la CF entre toutes les ROI chez les patients en comparaison des témoins - Réduction de la CF cortex prémoteur gauche/insula antérieure droite et cortex prémoteur droit/gauche en cas d'apraxie du langage - pas de corrélation entre le pourcentage de ROI lésée et les CF de ces ROI

Tableau 2 : revue de la littérature des études de la récupération après AVC utilisant l'IRMf de repos

Revue de la littérature réalisée en janvier 2016

Etudes utilisant l'IRMf au repos (exception faite de He et al, 2007 : étude des fluctuations spontanées du signal BOLD lors d'une tâche) et portant quasi-exclusivement sur la récupération après AIC (sauf Carter et al, 2010, incluant 4 hématomes et Gratton et al, 2012, incluant également tumeurs et traumatismes crâniens)

Abréviations utilisées : CF : connectivité fonctionnelle ; inter-CF : connectivité fonctionnelle interhémisphérique ; ipsi-CF : connectivité fonctionnelle intrahémisphérique dans l'hémisphère lésée ; contra-CF : connectivité fonctionnelle intrahémisphérique dans l'hémisphère sain ; ROI : région d'intérêt ; ACI : analyse en composantes indépendantes ; M1 : cortex moteur primaire ; SMA : aire motrice supplémentaire ; D : droit ; G : gauche ; DTI : imagerie avec tenseur de diffusion

Partie II

Partie expérimentale :

**Impact du handicap sur la connectivité fonctionnelle d'une
cohorte de patients victimes d'un infarctus cérébral**

1. Introduction

1.1. Objectifs

Comme nous venons de le voir dans la première partie, les fluctuations de l'activité cérébrale au repos sont un bon marqueur de la fonctionnalité des réseaux cérébraux et des performances comportementales des individus. L'IRMf au repos est particulièrement adaptée à l'étude de ces réseaux et sa disponibilité rend possible son utilisation dans les futures pratiques cliniques. Par ailleurs, ce type d'approche est particulièrement adaptée aux personnes présentant un handicap, et donc à la pathologie neurovasculaire.

Nous avons voulu compléter les études déjà disponibles par une approche globale : approche globale du fonctionnement cérébral en étudiant différents réseaux de repos et approche globale des conséquences fonctionnelles des AVC en évaluant les patients avec un score de handicap global. Nous avons choisi d'évaluer ce handicap au moyen du score de Rankin modifié, qui est comme nous l'avons vu le score recommandé pour les études thérapeutiques dans la pathologie neurovasculaire.

Pour cela, nous avons procédé par étapes successives :

- Identifier dans une cohorte de sujets sains 7 réseaux parmi les plus largement décrits: le mode par défaut, les réseaux fronto-temporal (impliqués dans les fonctions de langage), fronto-pariétaux ventral et dorsal, cingulo-insulaire, moteur et visuel.
- Reproduire ces réseaux chez des patients victimes d'un infarctus cérébral pour répondre aux questions suivantes :
 - Le pattern de connectivité fonctionnelle permet-il de différencier le patient des témoins?
 - Existe-t-il un lien entre le degré de handicap et la connectivité fonctionnelle des réseaux étudiés?
 - Si oui, peut-on proposer une mesure simple permettant de quantifier ce lien entre connectivité fonctionnelle des réseaux de repos et pronostic fonctionnel ?

Nous avons choisi d'utiliser la méthode des corrélations linéaires à partir de ROI afin de mieux pouvoir contrôler chaque étape.

Cette étude a reçu l'agrément du Comité de Protection des Personnes du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Un consentement éclairé était recueilli auprès de chaque sujet et/ou de ses proches pour les patients ayant un trouble phasique séquellaire.

1.2. Méthodes

1.2.1. Recrutement des sujets

Cette étude a reposé sur la participation de patients ayant été hospitalisés dans le service des Urgences Cérébro-Vasculaires du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière pour prise en charge d'un premier AIC.

Pour être incluables, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans et avoir présenté un premier infarctus sus-tentorial dans les 12 derniers mois.

Les critères d'exclusions portaient sur :

- l'existence d'un handicap antérieur (mRS > 1),
- la coexistence d'une pathologie neurologique centrale ou psychiatrique,
- La présence d'une leucoencéphalopathie périventriculaire et/ou multilacunaire marquée,
- La persistance d'une sténose carotidienne ou vertébrale supérieure à 70% (selon la dernière imagerie des troncs supra-aortiques réalisées, certains patients ayant pu avoir une endartériectomie préalable), ou d'une occlusion proximale résiduelle d'une artère intracrânienne (selon le dernier examen disponible : ARM ou angioscanner du polygone de Willis, doppler transcrânien), ces comorbidités pouvant modifier le signal BOLD comme évoqué précédemment.

En parallèle, nous avons recherché des volontaires sains appariés en âge et soumis aux mêmes critères d'exclusion que les patients (à l'exception du bilan vasculaire intra et extracrânien).

1.2.2. Données IRM

Les acquisitions IRM ont été effectuées sur l'IRM Siemens 3T TRIO du Centre de NeuroImagerie pour la Recherche (CENIR) à l'hôpital de la Salpêtrière puis à l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM).

Les patients et les témoins ont bénéficié du même protocole d'acquisition incluant notamment :

- deux sessions fonctionnelles de repos de 10 minutes chacune (41 coupes par volume acquises en entrelacé, taille du voxel = $3 \times 3 \times 3$ mm³, TR=2,46 s, 173 volumes par séquence), avant lesquelles il était seulement demandé au patient de garder les yeux fermés et de ne pas bouger ni s'endormir
- une séquence 3D haute résolution pondérée en T1 (taille de voxel = $1 \times 1 \times 1$ mm³),
- une séquence FLAIR

1.2.2.1. Prétraitement des données d'imagerie

Le prétraitement des données fonctionnelles a été effectué avec le logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping) dans l'interface Matlab r2008a selon une procédure standard.

Afin de s'assurer de la stabilité du signal, les 3 premiers volumes de chaque séquence ont été supprimés.

Nous avons procédé à une correction du décalage d'acquisition entre les coupes (temps d'acquisition de chaque coupe ramené par interpolation temporelle au temps d'acquisition de la première coupe du volume considéré).

Puis nous avons réalisé le recalage de chaque coupe dans et entre chaque volume, consistant en une transformation rigide visant à minimiser l'influence des mouvements du sujet au cours de l'acquisition (on obtient ainsi 6 paramètres correspondant aux mouvements de la tête dans chacune des 6 directions).

Les images fonctionnelles (EPI) ont ensuite été normalisées sur l'espace de référence MNI (Montreal Neurological Institute) via une transformation affine afin de permettre des comparaisons inter-sujets. Les images fonctionnelles ont ensuite été lissées avec un filtre gaussien fixé à 5mm.

Le T1 a ensuite été recalé sur les images fonctionnelles selon la même transformation affine précédemment décrite. Lors de cette étape, nous avons également procédé à une segmentation des images afin d'obtenir en plus du T1 normalisé 3 masques correspondant respectivement à la substance grise (C1), à la substance blanche (C2) et au liquide céphalo-rachidien (C3).

1.2.2.2. Cartographie des lésions

La lésion de chaque patient a été manuellement segmentée sur la séquence FLAIR native, permettant d'obtenir un masque et de calculer le volume lésionnel. Cette séquence FLAIR a ensuite été normalisée et cet algorithme de normalisation appliqué au masque de la lésion afin d'identifier pour chaque patient les ROI lésées par l'infarctus dans l'espace MNI.

1.2.3. Identification des réseaux de repos

1.2.3.1. Réalisation de cartes de connectivité fonctionnelle

Pour identifier les 7 réseaux de repos étudiés (le mode par défaut, les réseaux fronto-temporal, fronto-pariétaux ventral et dorsal, cingulo-insulaire, moteur et visuel), nous avons construit une première série de ROI ($=^{\circ}\text{ROI}(1)$) en choisissant pour chaque réseau 2 ROI correspondant à des régions corticales classiquement rapportées dans la littérature. Ces ROI(1) sont des sphères de 10 mm de diamètre centrées sur des coordonnées (tableau 3) issues de la littérature ou des données personnelles de notre équipe.

Ces ROI(1) ont été utilisées pour définir des cartes de connectivité fonctionnelle représentant l'ensemble des voxels de l'encéphale au sein desquels le signal BOLD fluctue de façon synchrone durant les 340 volumes acquis (170 par sessions). Celles-ci reposent sur une régression linéaire appliquée à l'ensemble des voxels du cerveau et comportant 10 régresseurs. Le premier de ces régresseurs correspond au signal BOLD moyen de la ROI. Seuls les voxels de substance grise (masque C1) ont été pris en compte (évitant ainsi un effet de volume partiel). Les 9 autres régresseurs sont des régresseurs dits « de nuisance » permettant de filtrer les artefacts non neurologiques (mécaniques et physiologiques) et correspondent au décours temporel du signal BOLD pour la substance grise, blanche, le LCR (correspondant respectivement au décours temporel moyen au niveau des voxels contenus

dans C1, C2 et C3), et aux 6 paramètres de mouvements de la tête obtenus lors du recalage. L'utilisation de ces régresseurs permet d'éliminer toute part de la variance que le décours temporel du signal BOLD dans la ROI partage avec au moins un des régresseurs de nuisance (orthogonalisation du signal). Cette étape a également été réalisée via le logiciel SPM.

Réseau fonctionnel	Nom de la ROI	Coordonnées MNI x, y, z	Provenance des coordonnées
Mode par défaut	PCC précunéus	-5, -49, 40	Fox, 2005
	MPF cortex préfrontal médian	-1, 47, -4	Fox, 2005
Réseau fronto-temporal	lBroca	-46, 28, -11	Shirer, 2012
	rBroca	49, 27, -10	Shirer, 2012
Réseau fronto-pariétal ventral	lDLPFC cortex préfrontal dorsolatéral gauche	32, 44, 16;	Seeley, 2007
	rDLPFC cortex préfrontal dorsolatéral droit	44, 36, 20	Seeley, 2007
Réseau fronto-pariétal dorsal	lIPS sulcus intraparietal gauche	-25, -62, 54	Fox, 2005
	rIPS sulcus intraparietal gauche	27, -58, 49	Fox, 2005
Réseau exécutif	laINSULA insula antérieure gauche	-35, 14, 6	Dosenbach, 2007
	raINSULA insula antérieure droite	36, 16, 5	Dosenbach, 2007
Réseau somatomoteur	lSMC cortex somatomoteur gauche	-39, -29, 54	Fox, 2006
	rSMC cortex somatomoteur droite	38, -29, 51	Fox, 2006
Réseau visuel	lV1 V1 gauche	-8, -87, 0	Données de notre équipe****
	rV1 V1 droit	8, -87, 0	Données de notre équipe*****

Tableau 3 : définition des ROI ayant servi à la réalisation des cartes de connectivité (=ROI(1))

Les ROI(1) correspondent à des sphères de 10mm de diamètre centrées sur les coordonnées ci-dessus

Les cartes de connectivité ont été calculées pour chaque sujet, puis une analyse de groupe a été réalisée pour obtenir une carte de connectivité moyenne. Cette étape a été réalisée chez 25 sujets sains afin de définir précisément les réseaux de repos et servir de base à l'analyse statistique de la connectivité fonctionnelle nécessaire pour la suite de ce travail. La figure 13

résume cette première étape. Pour chacun des réseaux étudiés, on obtient ainsi deux cartes de connectivité fonctionnelle indépendantes (2 ROI par réseau testé).

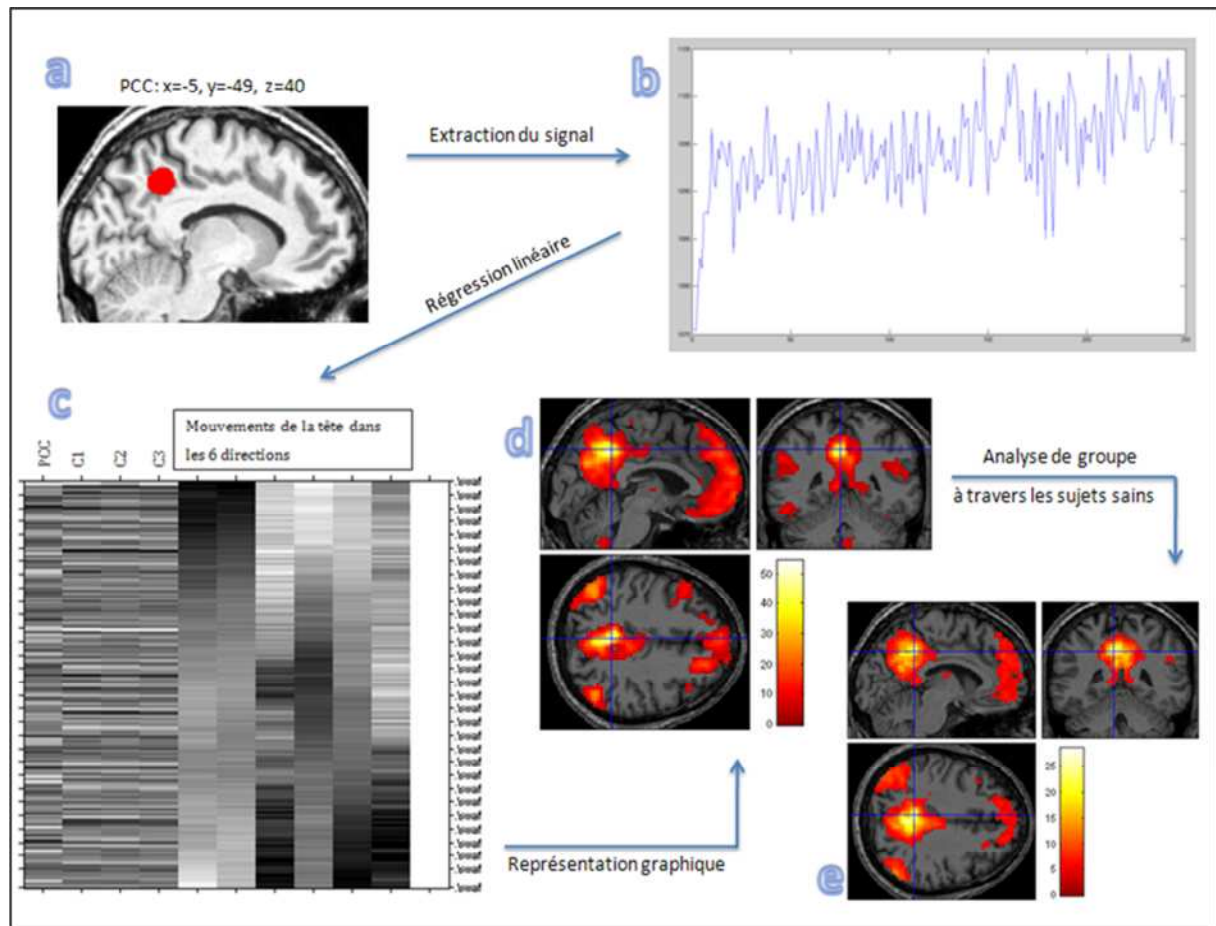


Figure 13. Schématisation des différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une carte de connectivité à l'échelle du groupe sain : exemple donné pour le « mode par défaut » en utilisant le précunéus (PCC) comme ROI.

a : construction de la ROI. b : décours temporel du signal BOLD au sein de la ROI pour une session. c : modèle de régression linéaire incluant le signal de la ROI (PCC) et des régresseurs de nuisance. d : carte de connectivité mettant en évidence le mode par défaut pour un sujet. e : carte de connectivité moyenne pour un groupe de sujets sains.

1.2.3.2. Définition des trente-six ROI caractérisant les 7 réseaux testés

Les cartes de connectivité ainsi obtenues à l'échelle du groupe sain nous ont permis d'identifier les différents clusters de connectivités constituant chacun des réseaux testés. Pour chaque cluster mis en évidence, nous avons extrait les coordonnées des pics de connectivité et construit à l'aide du logiciel MarsBar une nouvelle série de 36 ROI (=ROI(2)) constituées par l'intersection de la carte de connectivité avec une sphère de 10 mm de rayon centrée sur ces coordonnées. Le recours à une telle approche nous a permis d'augmenter la spécificité de nos ROI et d'avoir un plus grand nombre de ROI par réseau (entre 4 et 6) permettant d'analyser plus finement la connectivité fonctionnelle à partir des différents type de connectivité fonctionnelle intra-réseau (inter et intrahémisphérique). Ces 36 ROI seront détaillées dans le tableau 4 de la partie II.2.

Pour chaque réseau, nous disposons de deux cartes de connectivité fonctionnelle (2 ROI(1) par réseau), ce qui nous a évité de définir une ROI(2) sur la carte de connectivité fonctionnelle de la ROI(1) correspondante (exemple : le cortex moteur primaire gauche est défini d'après la carte de connectivité établie pour le cortex moteur droit et inversement). De cette façon, nous n'avons pas utilisé de façon redondante les coordonnées extraites de la littérature. La figure 14 schématise la création des ROI(2).

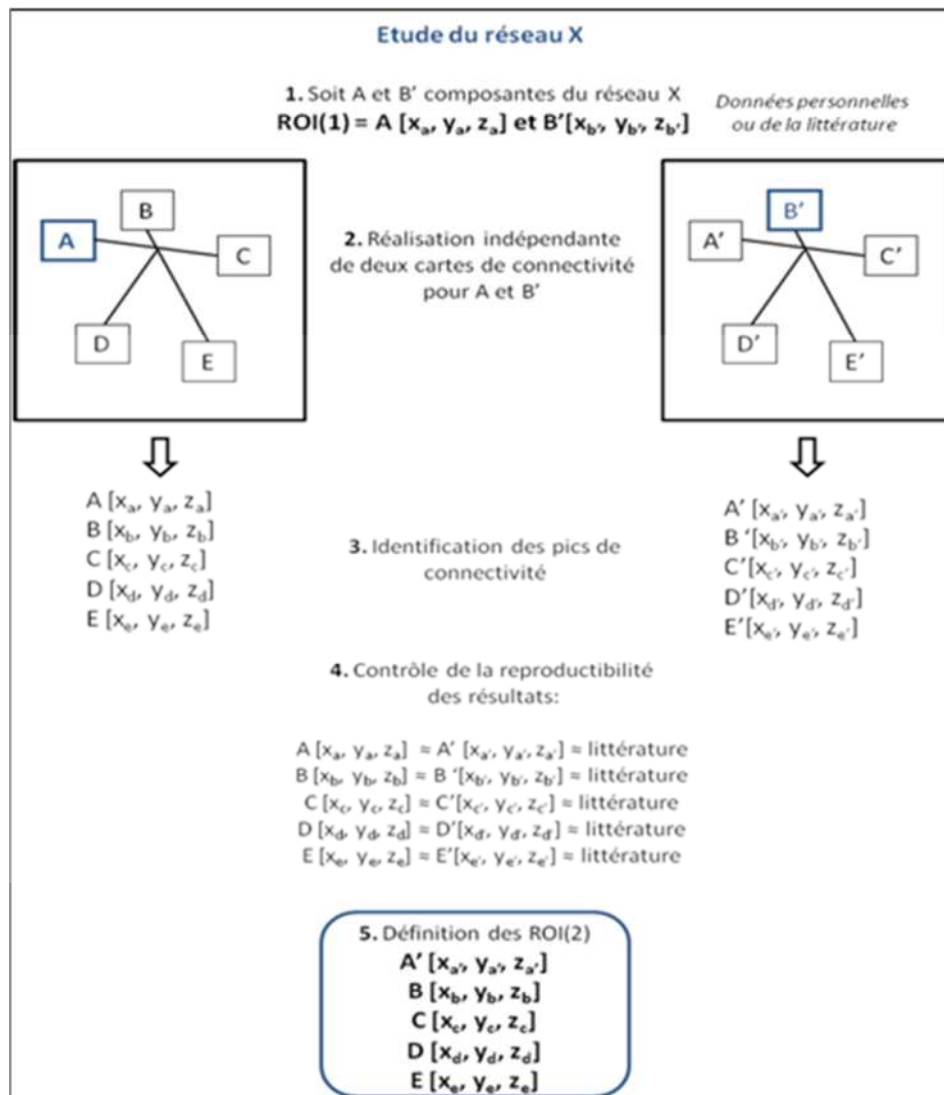


Figure 14 : schématisation des différentes étapes nécessaires à la création des ROI(2) à partir des ROI(1).

2 ROI(1) sont utilisées pour chaque réseau (étape 1), permettant de définir deux cartes de connectivité (étape 2). Les clusters de connectivité sont identifiés (entre 4 et 6 pour chaque réseau) et les pics de ces cluster sont extraits (étape 3). Afin de s'assurer de la validité de ces résultats, les coordonnées des pics des deux cartes de connectivité sont comparées (étape 4). Chaque cluster de connectivité est traduit en une ROI centrée sur les coordonnées précédemment obtenues en évitant de réutiliser les coordonnées de la ROI(1) ayant servi à définir la carte (étape 5).

1.2.3.3. Extraction du signal et calcul des coefficients de corrélation

L'extraction du signal a été faite au moyen du logiciel SPM, correspondant pour chaque ROI(2) au signal moyen des voxels inclus à la fois dans la ROI et le masque de substance grise C1. Pour tenir compte de possibles erreurs de coregistration, une dilatation de 1 mm du masque de substance grise a été réalisée. Afin de limiter l'impact du bruit physiologique ou des artéfacts de mouvements, le signal a été orthogonalisé par rapport au signal moyen de 9 régresseurs de nuisance (masque de substance grise, masque de substance blanche, masque de LCR, 6 paramètres de mouvement).

Une matrice de corrélation a été établie pour chaque sujet, correspondant aux coefficients de corrélation de Pearson entre les décours temporels du signal BOLD de chaque paire de ROI. Chaque coefficient de corrélation a ensuite été normalisé au moyen d'une transformation de Fischer afin de pouvoir appliquer ultérieurement des tests statistiques paramétriques. Le calcul des coefficients de corrélation de Pearson et la transformation de Fisher ont été effectués avec le logiciel Matlab r2008b.

1.2.4. Définition des termes de connectivité

Pour analyser plus finement la CF intra-réseau de chacun des réseaux étudiés, nous avons défini plusieurs types de connectivité en nous inspirant de l'approche proposée par Van Meer et al [126], [133] et Carter et al [134] : (i) la **CF globale**, correspondant à la moyenne de l'ensemble des connexions intra-réseau (soit la moyenne des 15 corrélations d'un réseau de 6 ROI par exemple), (ii) la **CF interhémisphérique** (soit la moyenne de 3 corrélations pour un réseau de 6 ROI par exemple) et (iii) la **CF intrahémisphérique** de chacun des hémisphères. L'ensemble des analyses statistiques appliquées à ces différents types de connectivité a été réalisé avec le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

2. Identification des réseaux dans une cohorte de sujets sains

2.1. Identification des réseaux de repos

La première étape de ce travail a reposé sur l'identification de 7 réseaux de repos à partir d'un premier jeu de 14 ROI (ROI(1)) utilisées dans une cohorte de 25 sujets sains (cf II.1.2.3). Les cartes de connectivité moyenne ainsi obtenues, illustrées par la figure 15, ont permis de définir entre 4 et 6 clusters de connectivité par réseau, ayant servi à la définition des ROI(2) dont la liste ainsi que les coordonnées respectives figurent dans le tableau 4.

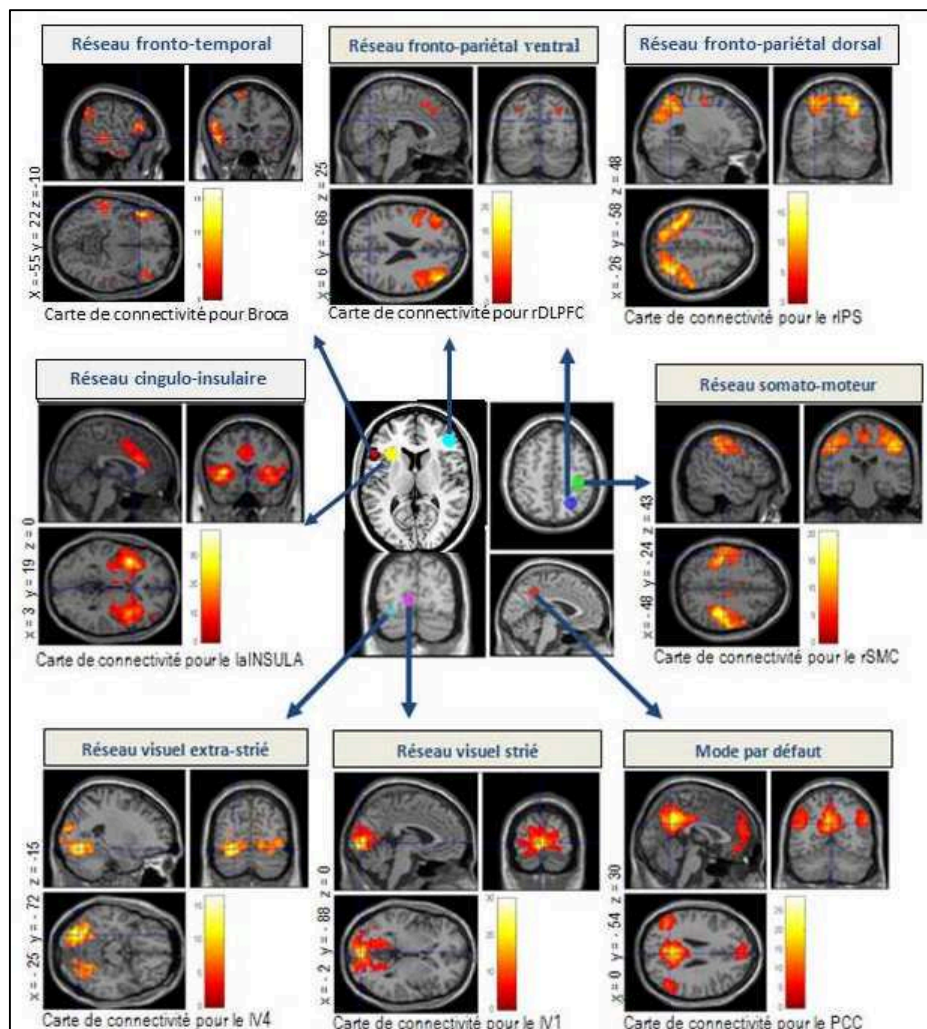


Figure 15 : Cartes de connectivité fonctionnelle obtenues à partir des ROI(1) correspondant à chacun des réseaux testés, établies d'après les données de 25 sujets sains ($p_{\text{uncor}} < 1.10^{-5}$). Nb : le réseau visuel est séparé ici en réseau extra-strié et strié.

Réseau	Nom complet	Nom abrégé	Coordonnées dans l'espace MNI		
			x	y	z
Mode par défaut	cortex préfrontal dorso-médian gauche	ldMPF	-18	39	42
	cortex préfrontal dorso-médian droit	rdMPF	15	39	45
	précunéus gauche	lPCC	-6	-48	30
	précunéus droit	rPCC	6	-48	30
	jonction temporo-pariétal gauche	lTPJ	-48	-69	33
	jonction temporo-pariétale droite	rTPJ	51	-66	39
Réseau fronto-temporal	aire de Broca (gauche)	Broca	48	30	-8
	aire de Broca droite	rBroca	54	34	-4
	gyrus temporal moyen gauche	lMTG	-64	-30	-6
	gyrus temporal moyen droit	rMTG	60	-28	-10
Réseau fronto-pariétal ventral	cortex préfrontal dorso-latéral gauche	lDLPFC	-45	39	12
	cortex préfrontal dorso-latéral droit	rDLPFC	45	39	12
	cortex prémoteur gauche	lPMC	-45	3	30
	cortex prémoteur droit	rPMC	48	9	33
Réseau fronto-pariétal dorsal	sulcus intra-pariétal antérieur gauche	lIIPS	-39	-39	39
	sulcus intra-pariétal antérieur droit	rIIPS	42	-39	42
	sulcus intra-pariétal postérieur gauche	lPIPS	-21	-69	45
	sulcus intra-pariétal postérieur droit	rPIPS	30	-66	39
	frontal eye field gauche	lFEF	-24	-3	54
	frontal eye field droit	rFEF	24	0	54
Réseau cingulo-insulaire	cortex insulaire antérieur gauche	lAIC	-36	9	3
	cortex insulaire antérieur droit	rAIC	36	12	3
	cortex cingulaire antérieur dorsal gauche	lACC	-6	12	42
	cortex cingulaire antérieur dorsal droit	rACC	6	15	36
Réseau moteur	aire motrice supplémentaire gauche	lSMA	-3	0	60
	aire motrice supplémentaire droite	rSMA	3	-3	60
	cortex moteur ventral gauche	lVMC	-54	-9	39
	cortex moteur ventral droit	rVMC	57	-3	33
	cortex moteur primaire gauche	lM1	-33	-27	54
	cortex moteur primaire droit	rM1	39	-30	54
Réseau visuel	cortex visuel extrastrié latéral gauche	lLE	-48	-75	0
	cortex visuel extrastrié latéral droit	rLE	45	-66	0
	cortex visuel extrastrié ventral gauche	lVE	-24	-69	-6
	cortex visuel extrastrié ventral droit	rVE	30	-78	-9
	cortex visuel primaire gauche	lV1	-10	-90	0
	cortex visuel primaire droit	rV1	10	-90	0

Tableau 4 : définition des 36 ROI(2)

2.2. Caractéristique des réseaux de repos étudiés chez les sujets sains

Au cours de ce travail, un total de 75 sujets sains ont été inclus et analysés, soit 27 hommes et 48 femmes, âgés en moyenne de 54,6 ans (de 21 à 81 ans).

Une matrice de corrélation a été réalisée pour chaque sujet puis une matrice des corrélations moyennes a été établie à l'échelle du groupe, comme illustré sur la figure 16. Au sein de cette matrice, les réseaux sont reconnaissables, avec une connectivité plus élevée en intra-réseau qu'en inter-réseau. Les corrélations les plus élevées, sur la bissectrice, correspondant aux connections inter-hémisphériques entre régions homologues (par exemple entre les cortex moteurs droit et gauche). Les deux réseaux ayant la CF globale la plus élevée sont le mode par défaut (moyenne 0.45 +/- 0.12) et le réseau cingulo-insulaire (0.43 +/- 0.11). La CF globale de ces deux réseaux est significativement plus élevée que celle des 5 autres réseaux ($p_{\text{cor}} < 0.05$; p value après correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples). Par ordre décroissant des CF globales viennent ensuite les réseaux fronto-pariétaux ventral (0.35 +/- 0.12) et dorsal (0.32 +/- 0.11), fronto-temporal (0.27 +/- 0.12), moteur (0.26 +/- 0.08) et visuel (0.24 +/- 0.10). Tous les réseaux ont une CF globale significativement plus élevée que la CF globale de l'ensemble de la matrice de corrélation (moyenne 0.04 +/- 0.03, $p_{\text{cor}} < 0.001$).

Le mode par défaut apparaît par ailleurs négativement corrélé aux autres réseaux, ce qui est une des propriétés connues de ce réseau [13]. Les ROI des réseaux fronto-pariétaux ventral et dorsal apparaissent également connectées entre-elles, ce qui est une des caractéristiques connues de ces deux réseaux attentionnels [24].

L'influence du sexe, de l'âge et des mouvements des sujets sur le CF globale des 7 réseaux a été testée au moyen d'une ANCOVA. Seul l'âge avait un impact négatif significatif ($F=6.1$, $p=0.016$), conformément aux données de la littérature (pour revue, voir Ferreira et al [147]). Le sexe n'avait pas d'influence ($p=0.824$), de même que le mouvement ($p=0.589$) (ce qui traduit ici l'efficacité de la suppression des artefacts de mouvements lors de l'extraction du signal).

Une analyse plus fine de la connectivité intra-réseau a été réalisée au moyen d'une ANCOVA à mesures répétées utilisant les 7 réseaux et les 3 types de connectivité (inter-CF/connectivité interhémisphérique et intra-CF D et G/connectivités intrahémisphériques droite et gauche) comme facteurs intra-sujets (soit 21 valeurs de CF par sujet) et l'âge en covariable. Le tableau 5 résume les résultats de cette ANCOVA. Un tiers de la variance s'expliquait par le type de

CF qui était la variable la plus significative, ($F=36.3$, $p<0.001$), avec un effet moindre du réseau ($F=6.9$, $p<0.001$). L'interaction entre le type de connectivité et le réseau était également significative ($F=9.3$, $p<0.001$). La figure 16.c illustre les résultats des analyses post-hoc. L'âge restait significatif ($F=8.7$, $p<0.001$), sans interaction avec le réseau ou le type de connectivité.

Conformément à des données déjà rapportées dans la littérature [148], [149], la connectivité interhémisphérique (inter-CF) était plus élevée que la connectivité intra-hémisphérique (intra-CF).

Trois réseaux sont apparus latéralisés dans les analyses post-hoc : les réseaux fronto-pariétal ventral, fronto-temporal et cingulo-insulaire. Dans les deux premiers, l'inter-CF était significativement plus élevée que l'intra-CF droite (respectivement $p_{\text{cor}}<0.001$ and $p_{\text{cor}}=0.005$), mais pas l'intra-CF gauche (respectivement $p_{\text{cor}}=0.545$ and $p_{\text{cor}}=0.759$). L'organisation de la CF était néanmoins différente au sein de ces deux réseaux puisqu'il n'y avait pas de différence entre les intra-CF droit et gauche du réseau fronto-pariétal ventral ($p_{\text{cor}}=0.133$), alors que l'intra-CF gauche était significativement plus élevée que l'intra-CF droite dans le réseau fronto-temporal ($p_{\text{cor}}<0.001$). Ce dernier résultat s'explique par le rôle de ce réseau dans le langage [20], [150]. Inversement, le réseau cingulo-insulaire est connu pour être plus latéralisé à droite [151], [152], comme cela a été le cas dans ce travail ($p_{\text{cor}}=0.004$). Il n'y a pas d'asymétrie entre les CF des hémisphères droit et gauche pour les autres réseaux.

	F	p	Eta ² partiel
Facteurs intra-sujets :			
réseau	6.9	<0.001	0.09
Type de CF	36.3	<0.001	0.33
Variable :			
âge	8.7	0.004	0.11
Interactions :			
Réseau*type de CF	9.3	<0.001	0.11
Réseau*âge	1.5	0.179	0.02
Type de CF*âge	1.5	0.219	0.021

Tableau 5

Résultats de l'ANCOVA réalisée pour les 75 sujets sains, avec les 7 réseaux et les 3 types de connectivité (interhémisphérique, intrahémisphériques droite et gauche) en variables intra-sujet et l'âge en covariable.

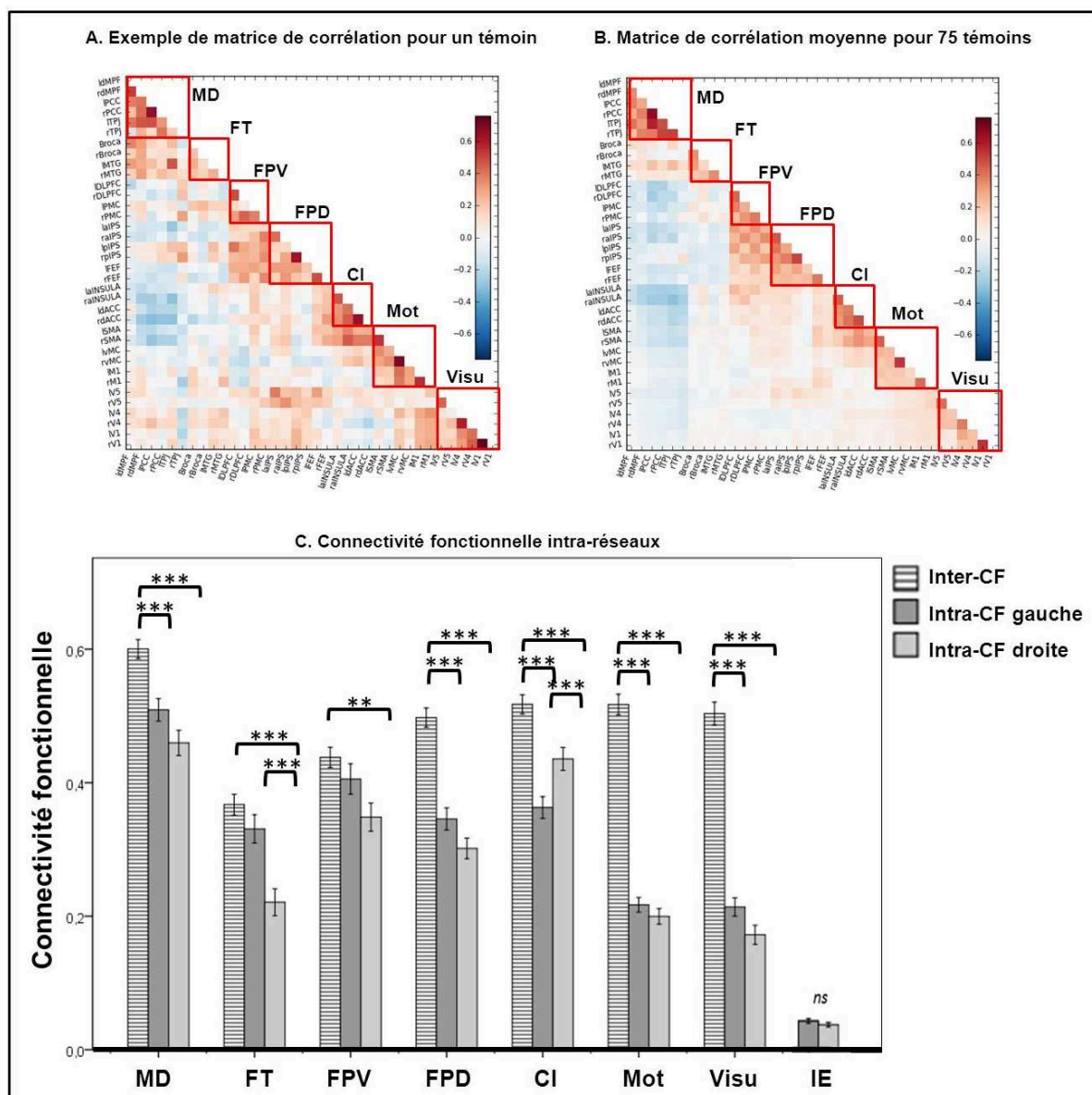


Figure 16 : Analyse de la connectivité fonctionnelle de repos chez 75 sujets sains.

On peut voir sur la matrice de corrélation réalisée à partir des 36 ROI(2) (A et B) que la connectivité intra-réseau est plus élevée que la connectivité entre des ROI appartenant à des réseaux différents, certains réseaux étant néanmoins corrélés entre eux (comme les réseaux fronto-pariétaux ventral et dorsal) ou anticorrélé comme le mode par défaut. La structure des réseaux au sein de la matrice apparaît nettement que ce soit pour un individu donné (A) ou à l'échelle du groupe de sujets sains (B). La figure C illustre l'organisation de la connectivité au sein de chacun des 7 réseaux testés (MD: mode par défaut, FT: réseau fronto-temporal, FPV: réseau fronto-pariétal ventral, FPD: réseau fronto-pariétal dorsal, Mot: réseau moteur, Visu: réseau visuel, IE: connectivité extra-réseau). La connectivité inter-hémisphérique est la plus forte dans l'ensemble des réseaux étudiés. Trois réseaux ont une CF latéralisée : FT et à moindre degré FPV ont une CF gauche>droite alors que le CI à une CF droite>gauche (** $p < 0.001$, ** $0.001 < p < 0.01$).

3. Application individuelle : détection des patients à partir de leur matrice de corrélation

3.1. Objectif & compléments méthodologiques

L'objectif poursuivi était de déterminer si l'analyse de la matrice des corrélations d'un sujet (cf méthodologies I.1.2.3.3) permettait de reconnaître les patients au sein de la population testée, et le cas échéant de déterminer si la persistance du handicap influençait cette détection.

Le principe de cette comparaison est illustrée par la figure 17 : la question était ici de savoir si les corrélations d'un patient (exemple de la figure 17.2) étaient significativement différentes de la moyenne des corrélations des témoins (cf figure 17.1). Une partie de ces différences (cf figure 17.3) pouvant être directement liée à la lésion des ROI par l'infarctus, nous avons exclu les corrélations obtenues à partir de ces ROI (cf figure 17.4). L'analyse comparative ne se faisait donc pas à partir de la matrice complète du patient mais à partir d'une matrice réduite dont la dimension et la composition étaient différentes pour chaque patient.

Pour chaque patient, une matrice réduite était donc établie. Puis une matrice de taille et de composition similaires était réalisée pour chaque témoin. La matrice réduite du patient était ensuite comparée à cet échantillon de matrices témoins par une technique de bootstrap de type leave one out : on obtenait ainsi une série de N comparaison pour chaque patient (N correspondant à l'effectif du groupe témoin).

Le modèle utilisé repose sur un algorithme spécifiquement développé pour ce travail par Gaël Varoquaux (Parietal project-team, INRIA, Saclay) et a fait l'objet d'une publication (Varoquaux, Baronnet et al. [153]) jointe en annexe 5.

On notera ici que l'analyse portait à la fois sur les connexions intra et inter-réseaux.

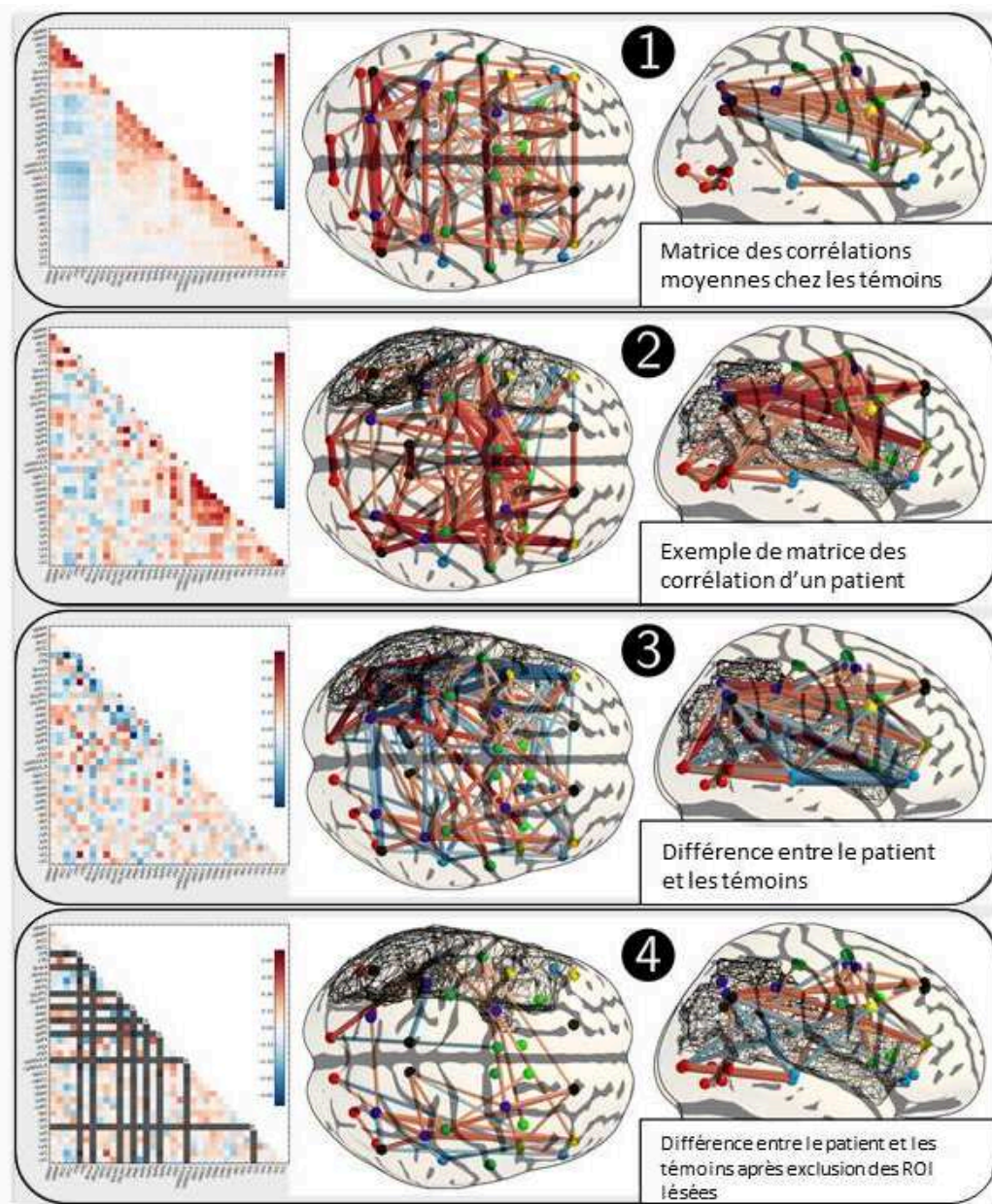


Figure 17 : Comparaison de la matrice des corrélations d'un patient à celle des témoins

1 : Pour les témoins, de gauche à droite : matrice des corrélations moyennes, schématisation des connexions inter et intra-réseaux entre les ROI utilisées (les barres indiquant les corrélations significatives positives (en rouge) et négatives (en bleu)) ; 2 : exemple d'un patient dont la lésion est représentée en noire : matrice des corrélations à gauche et schéma des connexions inter et intra-réseaux (même code que ci-dessus) ; 3 : comparaison entre le patient et les témoins : matrice des résidus à gauche, à droite schéma des connexions significativement plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) chez le patient ; 4 : exclusion des corrélations entre une ou des ROI lésées par l'infarctus : ligne grisée sur la matrice des résidus à gauche et à droite schéma des connexions significativement différentes chez le patient et n'impliquant que de ROI distantes de l'infarctus.

3.2. Résultats

Les 75 sujets sains décrits dans la partie II.2 ont constitué la population contrôle.

50 patients (décrits en annexe 4) ont pu être inclus selon les critères développés en partie II.1 et analysés : 28 hommes, 60 ans d'âge médian (IQR 46-69). Le NIHSS initial médian était de 8,5 (IQR 4,75-15) et le délai médian entre l'AIC et l'imagerie de recherche était de 4.5 semaines (IQR 3-12). Le score de Rankin était réalisé le jour de l'IRMf : 22 patients ne gardaient aucun handicap résiduel (mRS 0-1), 28 avaient des scores de Rankin compris entre 2 et 5.

La figure 18 illustre la courbe ROC du modèle développé ci-dessus. On peut voir qu'il permet une détection supérieure au hasard (en vert, aire sous la courbe = 0.65). La détection des patients avec handicap (en rouge, aire sous la courbe = 0.71) est meilleure que celle des patients sans handicap (en bleu, aire sous la courbe = 0.62).

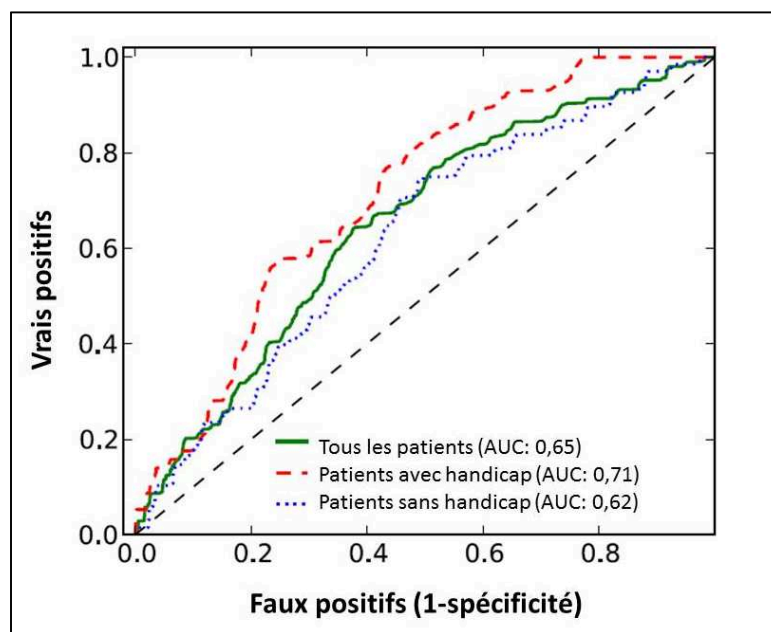


Figure 18 : Courbe ROC de la détection des patients

Si le modèle est globalement plus performant que le hasard (AUC = 0.65 pour l'ensemble des patients), on peut voir que la détection des patients avec handicap (AUC = 0.71) est meilleure que celle des patients sans handicap (AUC = 0.62).

3.3. Discussion

Ces résultats ont montré que l'analyse de la matrice de corrélation permettait de discriminer les patients au sein d'une population : la connectivité fonctionnelle est donc bien le reflet de la connectivité anatomique, reflet indirect dans ce cas puisque le modèle utilisait une matrice réduite excluant les ROI lésées.

Si une aire sous la courbe de 0.65 reste néanmoins une faible valeur discriminante, il est intéressant de voir qu'elle augmentait chez les patients avec handicap (aire sous la courbe = 0.71). Le modèle était donc plus apte à détecter les patients avec handicap que sans (aire sous la courbe 0.61) ce qui suggérait un lien entre le pronostic fonctionnel et les anomalies observées.

Cependant, la valeur discriminante du test restait modérée y compris pour les patients avec handicap ($mRS \geq 2$). Ceci peut s'expliquer par les limites de l'approche utilisée :

- La dimension des matrices réduites varie d'un patient à l'autre en fonction du nombre de ROI lésées. En outre, l'importante variabilité observée dans la population témoin et le grand nombre de corrélation testées pouvaient rendre difficile la détection de petite modification chez les patients, même avec une méthode d'échantillonnage.
- Dans ce modèle, chaque corrélation portait le même poids statistique : c'est-à-dire que les corrélations inter-réseaux (entre deux ROI appartenant à des réseaux différents) étaient traitées comme les connexions intra-réseaux (entre deux ROI du même réseau), alors que ces connexions inter-réseaux sont beaucoup plus nombreuses du fait même de la structure d'une matrice de corrélations. La CF intra-réseau était donc "diluée" par la CF inter-réseaux. Même si les réseaux de repos ne sont pas indépendants les uns des autres, c'est bien l'organisation intra-réseau qui caractérise l'activité de repos.

L'analyse de la CF à partir de corrélations entre des ROI apparaît donc plus appropriée pour détecter des modifications intra-réseaux, par opposition à des techniques d'analyse en composantes indépendantes ou utilisant la théorie des graphes. Pour la suite de ce travail, nous avons donc choisi de nous recentrer sur la CF intra-réseau.

4. Diminution globale de la CF des réseaux de repos chez les patients handicapés (mRS 2-5)

4.1. Objectif & compléments méthodologiques

Notre objectif a été de caractériser les possibles modifications de la CF de repos liées à la persistance d'un handicap, tel que défini par un mRS de 2 à 5, au sein des réseaux étudiés. Ce travail fait l'objet d'un article en cours de soumission ("Resting-state functional MRI: a biomarker of recovery in stroke patients" en annexe 6).

Afin de caractériser les possibles effets du handicap sur la connectivité des 7 réseaux étudiés, nous avons calculé pour **chaque réseau** la connectivité **interhémisphérique entre régions homologues** (inter-CF) et la connectivité **intra-hémisphérique ipsi et contralésionnelle** (contra-CF et ipsi-CF). Afin de tenir compte de l'asymétrie de la connectivité fonctionnelle de certains réseaux entre les hémisphères droit et gauche (cf II.2.2), nous avons assigné à chaque témoin un "pseudo-hémisphère lésé" de tel sorte que la proportion d'hémisphère droit et gauche soit la même que chez les patients, afin que le calcul de la connectivité intra-hémisphérique ne soit pas biaisé.

Chaque réseau a ainsi été caractérisé par 3 valeurs de CF (soit 21 valeurs par sujet) et une ANCOVA à mesures répétées a été utilisée pour la comparaison des 3 groupes (témoins, patients sans (mRS 0-1) et avec (mRS > 2) handicap). Afin de limiter les possibles biais, l'âge, les paramètres de mouvements, le délai AIC/IRMf, le volume de l'infarctus et le nombre de ROI affectées ont été utilisés comme co-variables.

4.2. Résultats

4.2.1. Population étudiée

Les données des mêmes 50 patients (décrits en annexe 3) ont été analysées. Pour mémoire, il s'agissait de 28 hommes, 60 ans d'âge médian (IQR 46-69). Le NIHSS initial median était de 8,5 (IQR 4,75-15) et le délai médian entre l'AIC et l'imagerie de recherche était de 4.5 semaines (IQR 3-12). Un score de Rankin était réalisé le jour de l'IRMf : 22 patients ne gardaient aucun handicap résiduel (mRS 0-1), 28 avaient des scores de Rankin compris entre

2 et 5. Comme décrit dans le tableau 6, les deux groupes de patients étaient similaires en termes d'âge, de sexe, ou de latéralisation de la lésion. Comme attendu, le NIHSS initial était plus élevé chez les patients avec handicap résiduel (groupe mRS 2-5 : NIHSS initial médian = 14, IQR 7.25-17 vs 5, IQR 2.75-7.5 pour le groupe mRS 0-1; $p<0.001$), de même que le NIHSS réalisé le jour de l'IRMf (groupe mRS 2-5 : NIHSS médian 7.5, IQR 2-11 versus 0, IQR 0-1 pour le groupe mRS 0-1; $p<0.001$) et le volume lésionnel (groupe mRS 2-5 volume médian = 66 ml IQR 11-104, vs groupe mRS 0-1: 2, IQR 1-9.75, $p<0.001$). L'index de mouvement était plus élevé dans le groupe avec handicap que dans le groupe sans handicap (groupe mRS 2-5 : index médian 0.063 IQR 0.035- 0.104 vs groupe mRS 0.1 : 0.044 IQR 0.028-0.055, $p=0.042$). Ceci peut se comprendre par le fait que ce sont les patients les plus déficitaires qui ont le plus de mal à rester immobile pendant une durée prolongée.

Les 75 témoins décrits dans la partie II.2 ont constitué le groupe contrôle.

	Patients sans handicap mRS 0/1 (n=22)	Patients avec handicap mRS ≥ 2 (n=28)	significativité
Age	59.3 +/- 14.4	56.3 +/- 14.8	$p=0.48$
Sexe (H/F)	15/7	14/14	$p= 0.19$
Hémisphère lésé (G/D)	8/14	13/15	$p=0.47$
Volume	9.73 +/- 17	61.5 +/- 56.3	$p<0.001$
NIHSS initial	5 +/- 4	13 +/- 6	$P<0.001$
Délai	8.9 +/- 10.8	6.5 +/- 4.5	$P=0.27$
NIHSS jour IRMf	0+/-1	7+/-5	$p<0.001$
mouvement	0.048 +/- 0.027	0.079 +/- 0.065	$P = 0.042$

Tableau 6 : comparaison des 2 groupes de patients

4.2.2. Diminution diffuse de la connectivité des réseaux de repos chez les patients handicapés

Comme on peut le voir sur la figure 19 ci-dessous, la matrice des corrélations moyennes des patients sans handicap est très similaire à celle des témoins. Chez les patients avec handicap, les corrélations moyennes semblent visuellement plus basses, bien que la structure des réseaux apparaisse conservée.

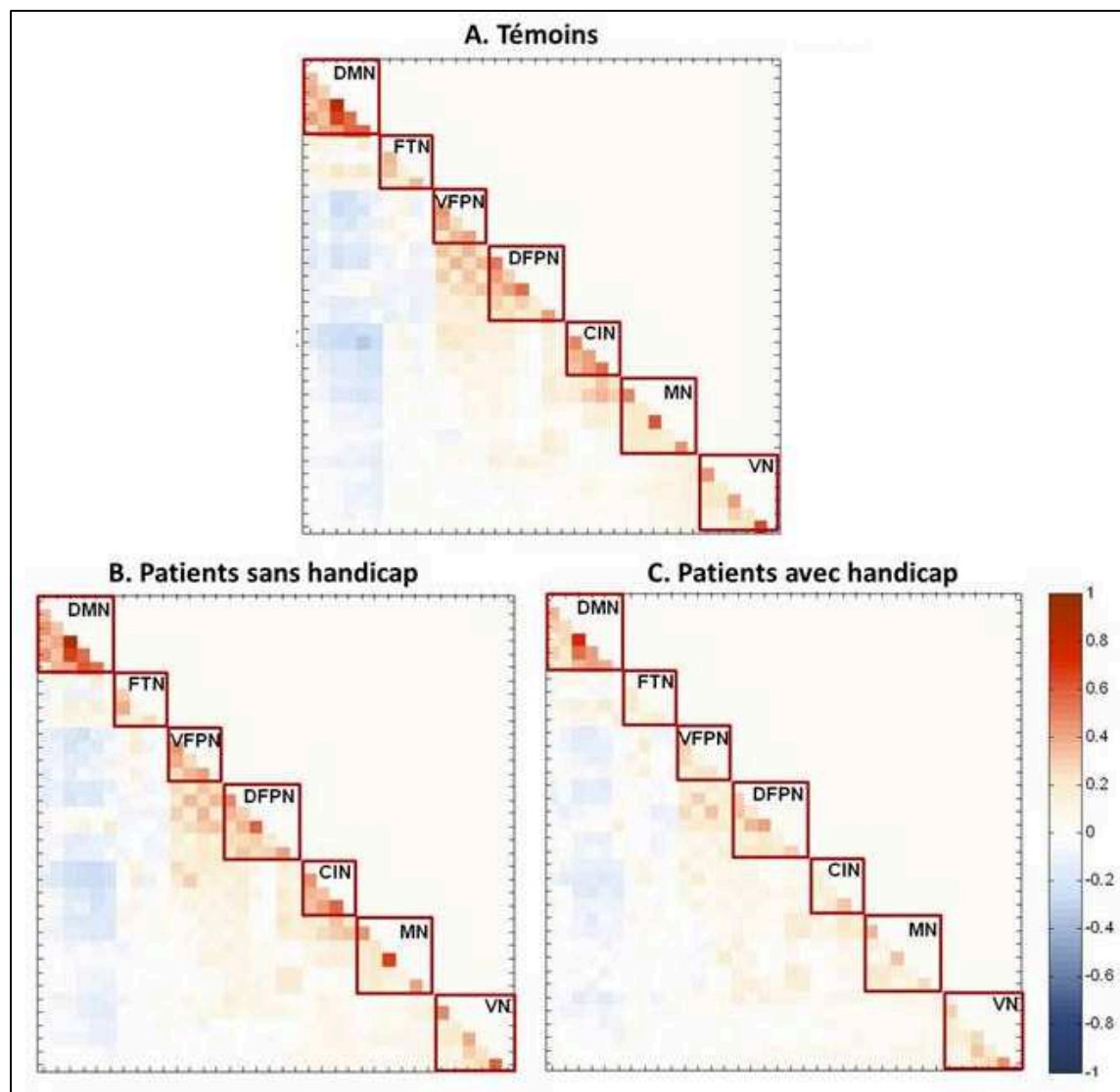


Figure 19 : matrice des corrélations moyennes pour les 3 groupes : témoins, patients sans handicap (mRS 0-1) et patients avec handicap (mRS>2)

Cette figure illustre la moyenne des coefficients de corrélation (après transformation de Fischer) entre toutes les paires de ROIs pour les 3 groupes étudiés. La CF intra-réseaux est relativement similaire entre les 75 témoins (A) et les 22 patients sans handicap (B) alors qu'elle apparaît diminuée chez les 28 patients handicapés (C). Cela est particulièrement visible pour les corrélations interhémisphériques entre régions homologues (proches de la bissectrices). DMN : mode par défaut, FTN : réseau fronto-temporal ; VFPN et DFPN : réseaux fronto-paritaux ventral et dorsal ; CIN : réseau cingulo-insulaire ; MN : réseau moteur ; VN : réseau visuel.

Le tableau A de la figure 20 résume les résultats de l'ANCOVA précédemment décrite: l'effet groupe était très significatif ($F 16.5, p < 0.001$), expliquant 22% de la variance. En analyse post-hoc, la CF était significativement plus faible chez les patients avec handicap résiduel que

dans les autres groupes, alors qu'il n'existait pas de différence entre les patients sans handicap et les témoins ($p < 0.001$, voir figure 20 B).

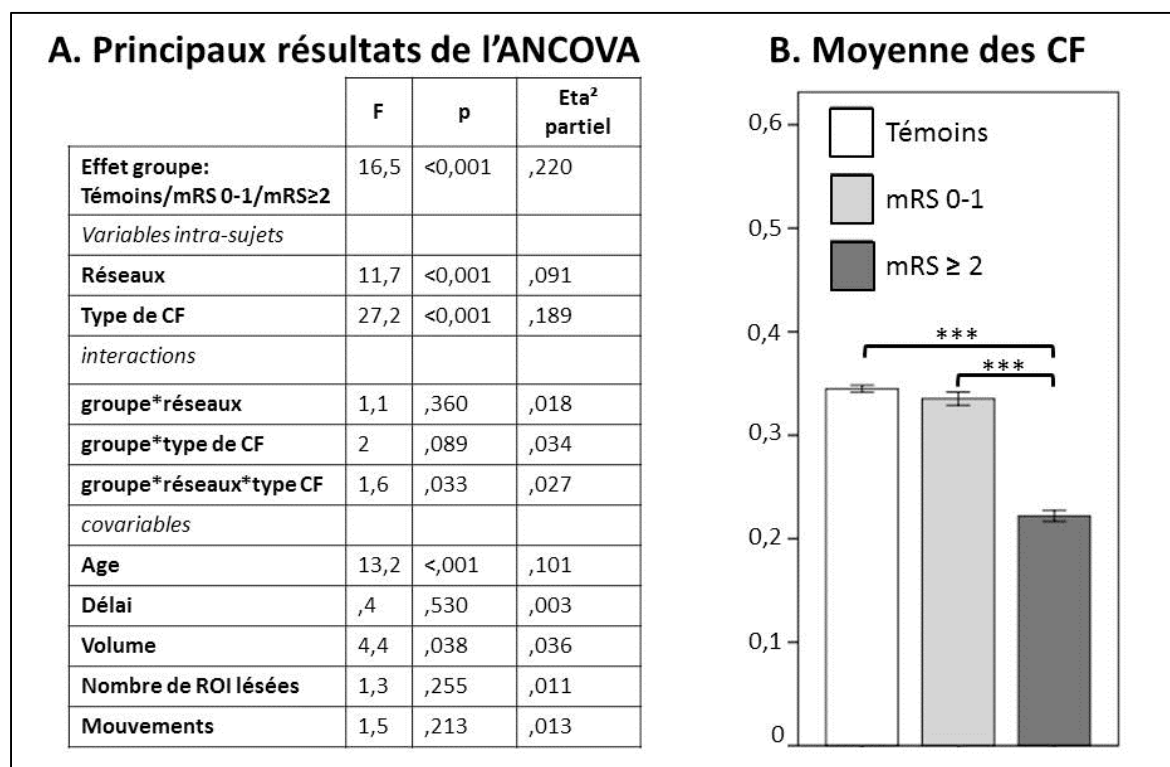


Figure 20 : effet du handicap

A résume les principaux résultats de l'ANCOVA à mesures répétées. L'effet groupe (témoins, mRS 0-1 ou mRS ≥ 2) expliquait 22% de la variance et était fortement significatif ($p < 0.001$), de même que les facteurs intra-sujets réseaux et types de connectivité. Seule l'interaction de 3^{ème} niveau était faiblement significative ($p = 0.033$). Parmi les covariables, l'âge expliquait 10% de la variance ($p < 0.001$), le volume 3.6% ($p = 0.036$), mais le délai, le nombre de ROI lésées et les mouvements n'étaient pas significatifs. La CF des patients avec handicap était significativement plus faible que celle des deux autres groupes ($p < 0.001$), alors qu'il n'existait pas de différence entre les témoins et les patients sans handicap, comme illustré en B.

Comme illustré dans la figure 21, l'analyse post-hoc a montré une diminution de la connectivité interhémisphérique dans l'ensemble des réseaux, de la connectivité ipsilésionnelle dans tous les réseaux à l'exception du visuel, et de la connectivité contralesionnelle dans le réseau cingulo-insulaire. Les seules covariables significatives étaient l'âge, expliquant 10,2% de la variance ($F = 13,2$, $p < 0,001$), et le volume de l'infarctus, expliquant 3,2% de la variance ($F = 4,4$, $p = 0,03$). Les paramètres de mouvement, le délai

entre l'infarctus et l'évaluation ou le nombre de ROI lésées par l'AIC, n'étaient pas significatifs.

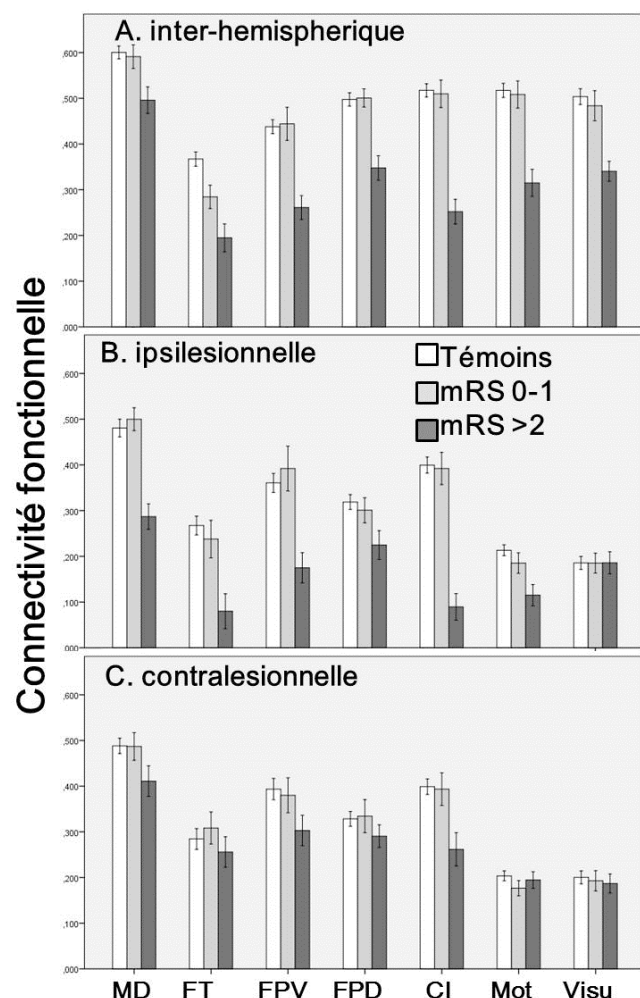


Figure 21: Détails de l'impact du handicap en fonction des différents réseaux et types de connectivité.

Cette figure illustre la diminution généralisée de la CF chez les patients avec handicap résiduel ($mRS \geq 2$) en gris foncé, sans aucune différence entre les témoins (blanc) et les patients non-handicapés (gris clair), quels que soient les réseaux et le type de connectivité. Dans l'analyse post-hoc après correction de Bonferroni, la CF inter-hémisphérique (A) était significativement diminuée dans tous les réseaux, la CF ipsilésionnelle était diminuée dans tous les réseaux à l'exception du réseau visuel (B), et la CF contralesionnelle (C) diminuée dans le réseau cingulo-insulaire.

4.2.3. Impact du handicap et non de la sévérité de handicap

Afin de préciser l'effet du degré de handicap, une seconde ANCOVA a été réalisée chez les 50 patients classés en 3 groupes: handicap absent (mRS 0-1), léger (mRS 2), et modéré à sévère (mRS 3-5), avec les mêmes covariables. Comme illustré dans la figure 22, l'effet du handicap restait très significatif, expliquant 44,8% de la variance ($F=11.2$, $p < 0,001$). L'âge était la seule covariable significative, expliquant 9,6% de la variance ($F=14.6$; $p = 0,04$). Les interactions handicap*type de connectivité et handicap*réseau n'étaient pas significatives. Mais si la connectivité était plus élevée dans le groupe sans handicap ($p < 0.001$), il n'y avait

pas de différence entre les mRS 2 et les mRS 3-5. En d'autres termes, **l'altération de la connectivité fonctionnelle apparaît plus comme un marqueur du handicap que comme un marqueur du degré de handicap.**

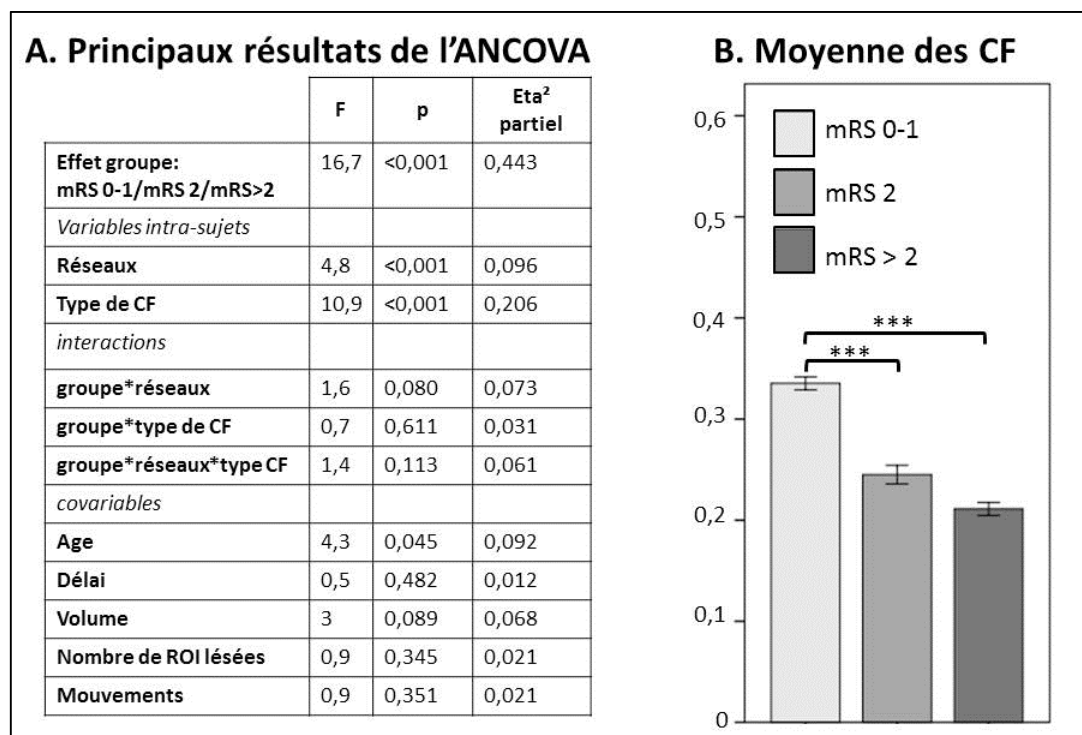


Figure 22 : effet du degré de handicap

A résume les principaux résultats de l'ANCOVA à mesures répétées portant sur les 50 patients classés en fonction du degré de handicap résiduel : absent (mRS 0-1), léger (mRS 2), modéré à sévère (mRS >2). Si le handicap était toujours très significatif, expliquant 44% de la variance, il n'y avait pas de différence significative entre les patients mRS 2 et mRS >2, ces deux groupes ayant une CF plus faible que les patients sans handicap ($p=0.001$) (figure B). Aucune interaction n'atteignait le seuil de significativité. L'âge était la seule covariable faiblement significative ($p=0.045$), expliquant 9% de la variance.

4.2.4. Impact des lésions ischémiques

Afin de nous assurer que l'impact du handicap observé n'était pas uniquement le reflet des lésions ischémiques, nous avons utilisé le volume de l'infarctus et le nombre de ROI lésées comme covariables. Pour réduire davantage l'impact des dommages directs, nous avons

effectué une analyse secondaire chez les patients ayant moins de 4 ROI (10%) lésées par l'infarctus, soit 13 patients dans le groupe mRS 2-5 et 21 patients dans le groupe mRS 0-1.

Le tableau 7 compare les patients mRS 2-5 ayant au moins 4 ROI lésées (15 patients) aux patients ayant ≤ 3 ROI lésées (13 patients) : il s'agissait d'infarctus plus volumineux, avec des NIHSS initiaux et des NIHSS et mRS au moment de l'IRMf plus sévères. Il n'y avait pas de différence d'âge, de sexe ou de latéralisation de l'AVC. Le délai entre l'IRMf et l'AVC était un peu plus long pour les patients ayant au moins 4 ROI lésées.

	Patients mRS 2 à 5 & < 4 ROI lésées (n=13)=	Patients mRS 2 à 5 & ≥ 4 ROI lésées (n=15)	significativité
Age	59.2 +/- 18.5	53.8 +/- 10.7	p=0.34
Sexe (H/F)	6/7	8/7	p= 0.7
Hémisphère lésé (G/D)	6/7	7/8	p=0.97
Volume	12.3 +/- 10.9	104.1 +/- 42.7	p<0.001
NIHSS initial	9 +/- 5	16 +/- 5	P<0.001
Délai	4.4 +/- 3.3	8.2 +/- 4.7	P=0.024
NIHSS jour IRMf	4 +/- 4	10 +/- 5	p<0.001
mRS jour IRMf (2/3/4/5)	7/2/4/0	2/3/9/1	p=0.008
mouvement	0.073 +/- 0.078	0.084 +/- 0.055	P = 0.68

Tableau 7 : comparaison des deux sous-groupes de patients ayant un mRS ≥ 2 en fonction du nombre de ROI lésées

Comme on peut le voir sur la figure 23, l'effet du handicap restait là encore très significatif ($p < 0,001$), expliquant 51% de la variance. La seule covariable significative restait l'âge ($p = 0,02$), expliquant 17% de la variance. Les interactions groupe*type de connectivité n'était pas significative ($p = 0,88$), contrairement à l'interaction groupe*réseau ($p = 0,01$). L'analyse post-hoc a ainsi montré que le handicap affectait d'avantage le réseau cingulo-insulaire ($p < 0,001$), le mode par défaut ($p < 0,001$), les réseaux fronto-pariétaux ventral ($p = 0,01$) et dorsal ($p = 0,01$), mais n'avait pas d'impact significatif sur les réseaux moteur ($p = 0,06$), visuel ($p = 0,11$) et fronto-temporal ($p = 0,28$).

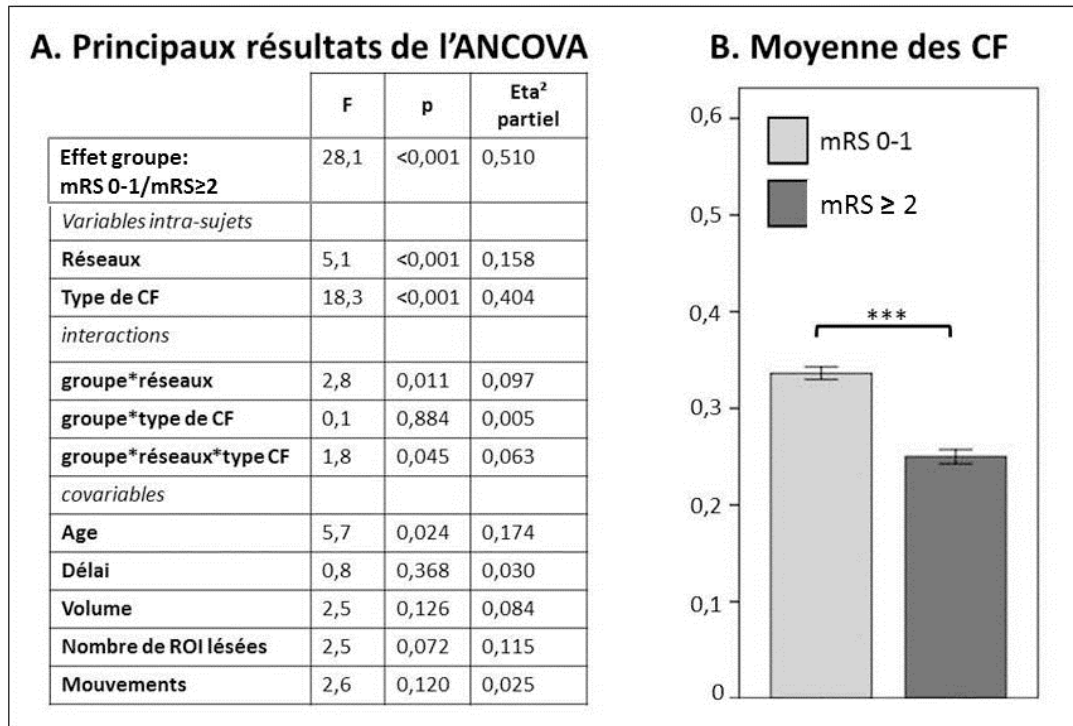


Figure 23 : effet du handicap sur les patients ayant moins de 4 ROI /

A résume les principaux résultats de l'ANCOVA à mesures répétées. L'effet groupe (mRS 0-1 ou mRS ≥ 2) expliquaient 51% de la variance et étaient fortement significatif ($p < 0.001$). Seule l'interaction de 3^{ème} niveau était faiblement significative ($p = 0.045$). Parmi les covariables, l'âge expliquait 17% de la variance ($p = 0.024$) mais le volume, le délai, le nombre de ROI lésées et les mouvements n'étaient pas significatifs.

Le volume de l'infarctus était logiquement bien plus faible dans le groupe sans handicap (mRS 0-1 : médiane: 2 ml, IQR 1-9, versus mRS ≥ 2 : médiane: 66 ml, IQR 11-105 ; $p < 0.001$). En dépit de cette différence marquée, il y avait un grand chevauchement entre les deux groupes : 4 patients sans handicap avaient une lésion > 20 ml, alors que 11 patients avec un mRS ≥ 2 avaient un volume < 20 ml. Lorsque l'analyse a été limitée aux patients avec moins de 4 ROI lésées, cette différence entre les deux groupes était plus petite mais est restée significative : médiane 2 ml (1-6,5) vs 11 ml (4.2-15-2) $p = 0.04$.

Comme en témoigne les figures 24 et 25, la topographie des infarctus différait également dans les deux groupes. Dans le groupe sans handicap (figure 24A), la carte de superposition des 22 lésions était asymétrique, couvrant une vaste zone fronto-temporo-pariétal de l'hémisphère

droit et une zone beaucoup plus restreinte de l'hémisphère gauche. Ces zones ont émergé principalement de la juxtaposition de petits infarctus avec peu de chevauchement entre eux. La zone maximale de chevauchement (visible en turquoise sur la figure 24) est le recouvrement de seulement 6 infarctus. Dans ce groupe, un seul patient avec un large Infarctus frontal droit (60 ml) avait plus de 3 ROI infarcies. Comme en témoigne la comparaison des figures 24 A et B, l'exclusion de ce patient n'a pas modifié cette zone de superposition.

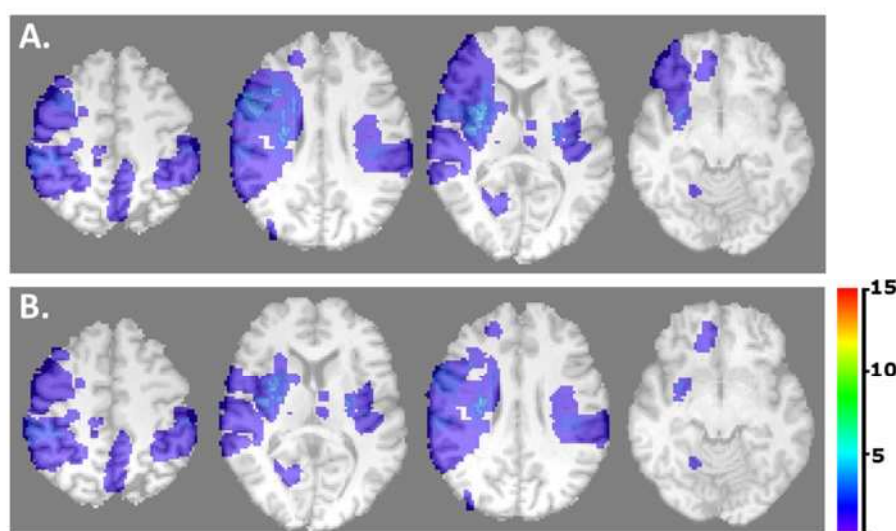


Figure 24 : superposition des lésions chez les patients sans handicap (mRS 0-1).

Les lésions des 22 patients ayant un mRS 0-1 sont superposées sur la figure A tandis que la figure B exclut le seul patient ayant > 3 ROI lésées.

Dans le groupe avec handicap (figure 25A), la carte de superposition des lésions recouvrait la majeure partie des deux hémisphères. 15 des 28 patients avaient plus de 3 ROI plus ou moins infarcies. Tous avaient de très grandes infarctus (médiane: 104 ml IQR: 69-119). Lorsque ces patients ont été exclus, le pattern de superposition des lésions a été considérablement modifié, la plupart des infarctus restants regroupés dans la substance blanche périventriculaire, la capsule interne et la couronne rayonnante (comparer la figure 25B à la figure 25A).

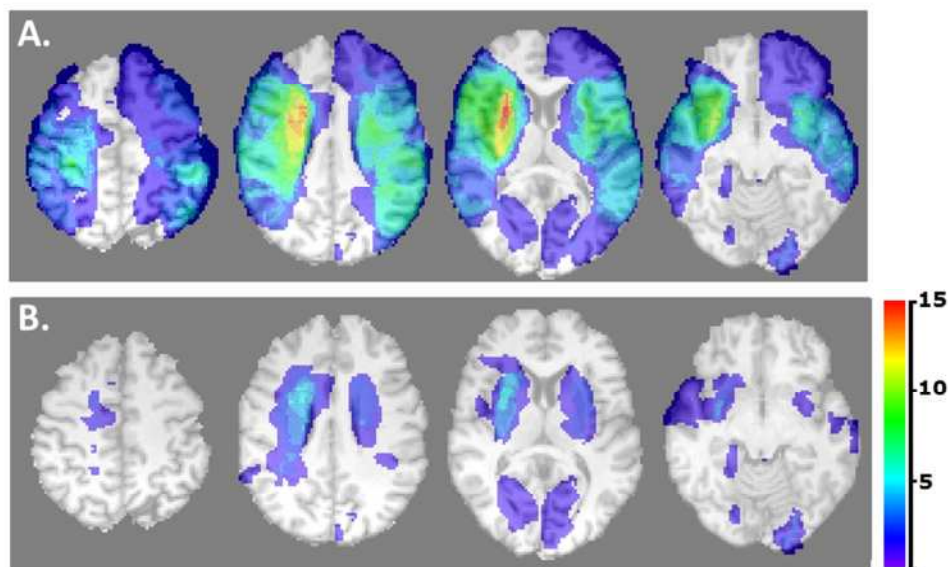


Figure 25 : superposition des lésions chez les patients avec handicap (mRS 2-5).

Les lésions des 28 patients ayant un mRS 2-5 sont superposées sur la figure A tandis que la figure B ne porte que sur les 13 patients ayant < 4 ROI lésées

4.3. Discussion

Ces 50 patients sont représentatifs de la population de patients pris en charge dans l'unité neurovasculaire de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'évaluation clinique et l'IRMf ont été réalisées après la phase aiguë durant la phase initiale de récupération fonctionnelle, principalement entre 3-12 semaines post-AVC. La principale conclusion de ce travail est que **la connectivité fonctionnelle de repos n'est pas altérée chez des patients victimes d'AVC mais sans handicap séquellaire, en dépit de la séquelle anatomique.** Elle est par contre significativement **altérée, et ce de façon diffuse, chez les patients gardant un handicap,** sans lien toutefois avec la sévérité de ce handicap. En plus du handicap, expliquant 22% de la variance, seuls l'âge et le volume des infarctus étaient des covariables significatives expliquant respectivement 10 et 3% de la variance. Les autres variables, y compris le délai entre l'AIC et l'IRMf, n'étaient pas significatives.

4.3.1. Patients sans handicap

La connectivité fonctionnelle de repos des patients sans handicap était similaire à celles des témoins dans les 7 réseaux étudiés. Cela suggère qu'un excellent pronostic fonctionnel passe par la restauration d'une connectivité fonctionnelle physiologique. Ces résultats rappellent les observations de Metter et al [98] utilisant le PET-FDG selon lesquelles les patients victimes d'AVC étaient asymptomatiques si les anomalies structurelles n'étaient pas associées à des anomalies métaboliques.

Ce résultat montre par ailleurs que les mesures hémodynamiques (réponse HRF) à la base de nos mesures de connectivité n'étaient pas affectées par les lésions vasculaires de ces patients (voir Dijkhuizen et al [117] pour revue). Pour mémoire, les sténoses vasculaires hémodynamiquement significatives et les leucopathies sévères étaient exclues.

Comme attendu, les infarctus des patients sans handicap étaient de faible volume (15 sur 22 étaient <5 ml). Cependant deux infarctus plus volumineux (56 et 60 ml) ont affecté l'hémisphère droit et un infarctus de 24 ml l'hémisphère gauche, sans empêcher une excellente évolution clinique. Dans l'hémisphère droit, ces infarctus ont touché une large zone fronto-temporo-pariétal (figure 24), souvent décrite en neurologie classique comme une zone «silencieuse». Compte tenu de la préservation de l'organisation des réseaux de repos chez ces patients, ces zones pourraient correspondre à des zones dépourvues de nœuds de connexion (« hub »), qui sont les régions clés des réseaux [154] dont la lésion perturbe l'organisation de l'ensemble du réseau [146], [155].

4.3.2. Patients avec handicap séquellaire

Les patients ayant gardé un mRS ≥ 2 avaient une baisse globale de la connectivité fonctionnelle des réseaux étudiés, affectant l'ensemble des réseaux (pas d'interaction groupe*réseau) et touchant aussi bien la connectivité interhémisphérique que la connectivité intrahémisphérique au sein des deux hémisphères (pas d'interaction groupe*type de connectivité). Les analyses post hoc ont néanmoins suggéré que les modifications les plus importantes affectaient les connectivités interhémisphérique et ipsilésionnelle. La connectivité contralésionnelle était quant à elle plus particulièrement affectée dans le réseau cingulo-insulaire (figure 21).

Le rôle clé de la connectivité interhémisphérique est maintenant largement rapporté dans les études portant sur des patients victimes d'AVC [126]–[128], [130], [133], [134], [136]–[139]. Gratton et al [146] avaient déjà rapporté une désorganisation diffuse des réseaux de repos chez 35 patients victimes de lésions focales de différentes natures (traumatisme, tumeur, AVC..). Puis Ovadia-Caro et al [122] ont été les premiers à corrélés des anomalies de la CF à un score de déficit global (NIHSS) chez 12 patients. Mais c'est à **notre connaissance la première étude de ce type portant sur un si large effectif de patients victimes d'AVC.**

Si les altérations de la connectivité fonctionnelle sont spécifiques des patients ayant un $mRS \geq 2$, nous avons vu qu'elles n'étaient pas liées au niveau de handicap. Ces altérations semblent donc être de bons marqueurs des séquelles cognitives et comportementales, parfois subtiles, qui font la différence entre les patients capables de reprendre l'ensemble de leurs activités pré-existantes, y compris professionnelles, et ceux incapables d'une telle autonomie malgré l'absence de séquelles motrices ou phasiques sévères.

Ce résultat peut être rapproché de ceux de Corbetta et al [110] (détaillée dans le paragraphe I.2.2.3.4, voir figure 9) : alors que les déficits moteurs, aphasiques ou attentionnels étaient essentiellement corrélés au siège lésionnel (et donc à l'atteinte anatomique et/ou anatomo fonctionnels de réseaux spécifiques) les troubles de la mémoire verbale et plus encore spatiale n'étaient pas liées à la localisation lésionnelle, ce qui a amené les auteurs à suggérer que ces troubles pourraient être liées à une dysfonction globale de la connectivité.

Le lien entre mRS et retentissement social a déjà été bien décrit dans les accidents mineurs. Ainsi dans l'étude de Hommel et al . portant sur des patients ayant un mRS 0-2 et un NIHSS <5, 74 % des patients sans retentissement social avait un mRS 0-1 vs. 12 % chez ceux qui avaient un retentissement social important [156]. Dans cette étude, les troubles de la mémoire spatiale (qui sont les moins corrélés au volume et au siège lésionnel dans l'étude de Corbetta [110]) sont fortement corrélés au retentissement social.

Par ailleurs, dans l'analyse restreinte aux patients ayant moins de 4 ROI lésées et donc peu de dommage lésionnel aux nœuds corticaux, ce qui excluait les patients avec les plus grands infarctus et les troubles neurologiques les plus graves, l'interaction handicap*réseau était significative ($p = 0,01$). Les altérations étaient plus profondes au sein du mode par défaut, des réseaux cingulo-insulaire et fronto-pariétal. La diminution de la connectivité fonctionnelle au sein du mode par défaut a déjà été corrélée à l'existence de troubles anxieux, de difficultés de

contrôle des émotions et de troubles de la mémoire épisodique chez des patients victimes d'AVC [120], [145].

Comme nous l'avons vu, les lésions affectaient principalement la substance blanche hémisphérique profonde (figure 25) où de multiples projections et associations des faisceaux de fibres convergent. Fait intéressant, des études théoriques utilisant la modélisation ont montré que les réseaux cérébraux complexes sont encore plus vulnérables aux lésions des connexions inter-réseaux que des connecteurs eux-mêmes [157].

4.3.3. Impact des co-variables

Si le handicap était dans nos analyses le principal facteur influençant la connectivité fonctionnelle, l'effet de l'âge était également significatif, expliquant 10 à 17% de la variance dans les différentes analyses. Comme précédemment évoqué, cet effet de l'âge est largement rapporté dans la littérature (pour revue, voir Ferreira, 2013 [147]).

Le volume de l'infarctus, que l'on aurait pu a priori considérer comme le principal facteur confondant, n'expliquait ici que 3% de la variance. Ceci peut refléter le fait que de larges infarctus peuvent affecter des régions silencieuses, dépourvus de connecteurs, alors que de petits infarctus de topographie plus « stratégique » peuvent affecter plus sévèrement l'organisation des réseaux cérébraux [110], [158], [159].

Le délai entre l'AVC et l'imagerie expliquait moins de 0,5% de la variance et n'a pas atteint le seuil de significativité. Ceci peut paraître contradictoire avec les études longitudinales rapportant une évolution progressive des anomalies de CF après un AVC [122], [132], [136], [140], [160]. De tels changements peuvent avoir été masqués dans cette étude transversale par l'hétérogénéité de la chronologie de la récupération d'un patient à l'autre, probablement influencée par la sévérité initiale. Cette variabilité dans la récupération peut être rapprochée de la variabilité de la nécrose ischémique à la phase aigüe.

5. Analyse individuelle de la connectivité intra-réseau : l'index d'intégrité de la connectivité fonctionnelle (Index ICF) prédicteur de l'indépendance fonctionnelle

5.1. Objectifs et compléments méthodologiques

Les études présentées dans les parties II.3 et II.4 ont montré que les anomalies de la connectivité fonctionnelle n'étaient pas un simple marqueur de la survenue d'un AVC puisque cette dernière était normale ou quasi normale chez les patients qui avaient récupérés sans handicap résiduel. Par contre, chez les patients avec handicap séquellaire, l'analyse statistique principale montrait des anomalies diffuses de la CF dans les 7 réseaux étudiés et dans les 3 types de connectivité (interhémisphérique et intrahémisphérique dans l'hémisphère lésé comme indemne). Les analyses secondaires ont suggéré que ces anomalies s'expliquaient mieux par la différence entre les patients sans handicap résiduel (mRs 0-1) et ceux peu handicapés (mRS 2) qu'entre ces derniers et les patients plus sévèrement handicapés (mRs 3-5). Il faut noter que ces résultats ont été acquis par des ANCOVA qui prenaient en compte 21 valeurs de CF par patients (3 types de connectivité*7 réseaux).

En complément, nous avons voulu développer un marqueur simple, capable de prédire à l'échelle de l'individu la persistance ou non d'un handicap.

Pour cela nous avons réduit le nombre de données à 4 par patients en calculant : 1) la moyenne des corrélations au sein des 7 réseaux étudiés; 2) la moyenne des corrélations interhémisphériques ; 3) la moyenne des corrélations intra-réseaux dans l'hémisphère lésé ; 4) la moyenne des corrélations intra-réseaux dans l'hémisphère indemne. Puis nous avons recherché le meilleur prédicteur de handicap de ces 4 variables.

Ces dernières ont été normalisées en z score, soit l'écart d'un individu par rapport à la moyenne des sujets sains exprimé en écart-type. Comme illustré sur la figure 26, le z-score calculé à partir de la valeur moyenne de la CF intra-réseau représentait ainsi un **index de l'intégrité de la connectivité fonctionnelle (index ICF)** tel que :

$$\text{Index ICF}_{\text{sujet X}} = (\text{moyenne CF intra-réseau}_{\text{sujet X}} - \text{moyenne CF intra-réseau}_{\text{sujets sains}}) / \text{écart-type CF intra-réseau}_{\text{sujets sains}}$$

Plus la valeur de l'index ICF tend vers 0, plus la CF du sujet est proche de la normale, plus elle est négative, plus la CF du sujet est altérée.

Nous avons ensuite analysé les valeurs de sensibilité/spécificité des différents seuils d'index ICF afin de tester ses capacités de prédiction de la persistance du handicap.

Le même principe a été appliqué aux autres valeurs de connectivité (z-score pour les CF interhémisphérique, ipsilésionnelle et contralésionnelle).

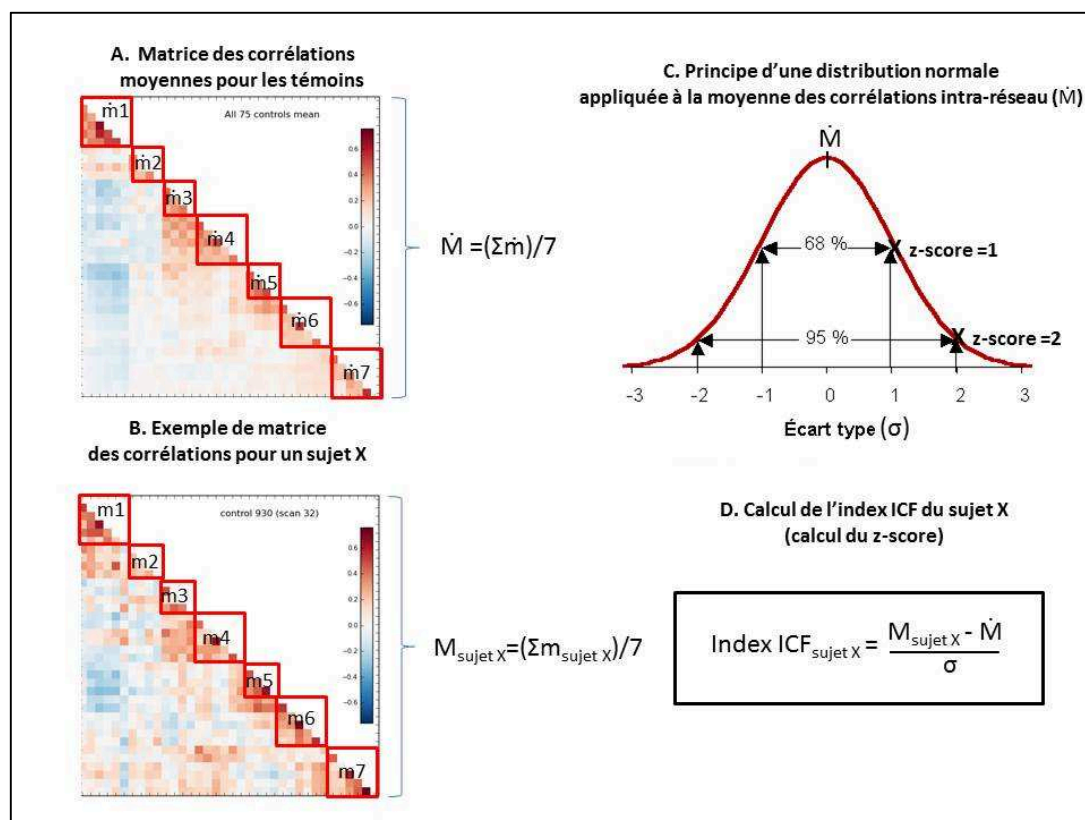


Figure 26 : principe du calcul de l'index d'intégrité de la connectivité fonctionnelle

Calcul de la connectivité moyenne intra-réseau en A pour le groupe témoin et en B pour un sujet donné, avec $\bar{m}1$ à $\bar{m}7$ et $m1$ à $m7$ la moyenne de la CF pour chacun des 7 réseaux précédemment décrits respectivement pour le groupe témoin et un sujet X, et $\bar{M}$ et M la moyenne de la connectivité intra-réseau respectivement du groupe témoin et du sujet X. La figure C rappelle le principe du z-score, soit l'écart à la moyenne exprimé en écart-type, qui est à la base du calcul de l'index d'intégrité de la connectivité fonctionnelle (index ICF) dont la formule est donnée par la figure D.

5.2. Résultats

Nous avons réalisé cette étude d'après les données des 75 témoins sains et des 50 patients déjà décrits dans les parties précédentes.

Pour les témoins, la CF intra-réseau moyenne était de 0.33 ± 0.06 d'écart-type. En comparaison elle était de 0.32 ± 0.05 dans le groupe des 22 patients mRS 0-1 et de 0.210 ± 0.05 dans le groupe des 28 patients mRS 2-5. La figure 27 illustre les z-score pour les 3 groupes. L'index ICF moyen était de -0.18 ± 0.78 dans le groupe sans handicap et de -1.94 ± 0.78 pour le groupe avec handicap résiduel ($p < 0.001$).

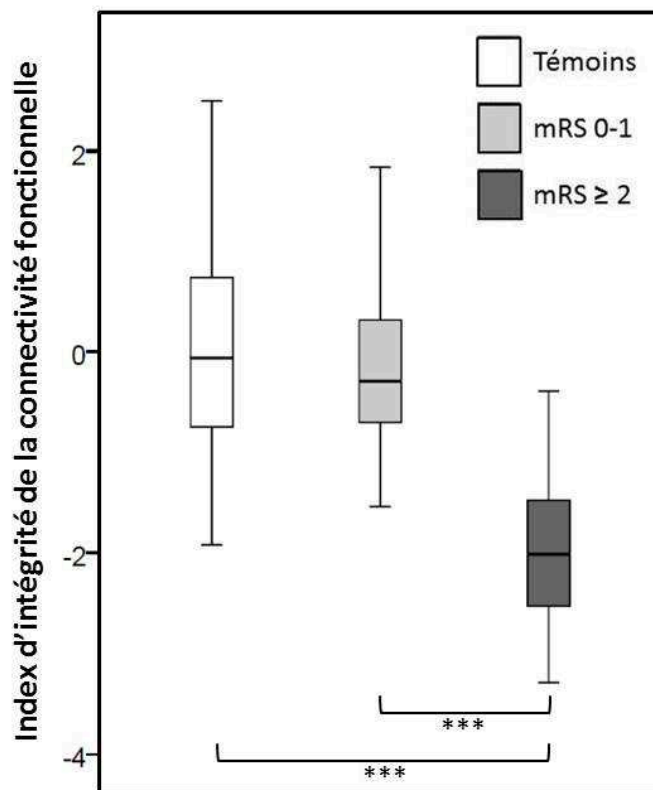


Figure 27 : comparaison des index ICF pour les témoins et les patients sans et avec handicap

L'index ICF était diminué chez les patients avec handicap résiduel en comparaison des deux autres groupes ($p < 0.001$) alors qu'il n'existait pas de différence entre les témoins et les patients sans handicap.

5.2.1. Prédiction du mRS 0-1 par l'index ICF

Comme illustré sur la figure 28, l'aire sous la courbe de l'index ICF était de 0.95 (95% IC: 0.85-0.99, $p < 0.001$). Le seuil de - 0.87 avait le meilleur rapport sensibilité/spécificité pour la détection des excellents pronostics (tels que définis par un mRS 0 ou 1) avec une sensibilité de 91% (95% IC: 71-99%) et une spécificité de 86% (95% IC : 67-96), une valeur prédictive positive de 83 % et une valeur prédictive négative de 92 % (soit 82% de patients correctement classés). Par ailleurs, un index ICF > -0.41 avait une spécificité de 100%.

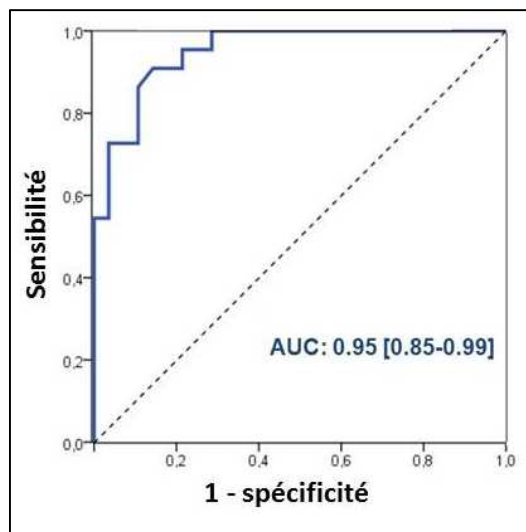


Figure 28 : Courbe ROC de la prédiction du mRS 0-1 par l'index d'intégrité de la connectivité fonctionnelle (Courbe ROC)

Un seuil d'index ICF > -0.87 permet la détection des patients mRS 0 ou 1 avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 91% soit une aire sous la courbe de 0,95.

Pour comparaison, le score NIHSS au moment de l'IRMf était un moins bon indicateur, avec une aire sous la courbe de 0.90 (95% IC 0.79-0.97). Le meilleur seuil (NIHSS < 3) avait une sensibilité de 100 % (95% IC 84-100) et une spécificité de 68 % (95% IC 48-84). Surtout, un score NIHSS=0 n'avait qu'une sensibilité de 55 % (95% IC 32-76) et une spécificité de 93 % (95% IC 77-99 %).

5.2.2. Choix du sous-type de connectivité

Nous avons choisi de définir notre index d'intégrité de connectivité fonctionnelle d'après le z-score de la connectivité globale intra-réseau. En effet, nous souhaitons définir ici une valeur simple mais permettant de refléter la totalité de la connectivité intra-réseau, sans se focaliser sur un sous-type de connectivité particulier.

En complément nous avons calculé les z-scores correspondant aux moyennes de la CF inter-hémisphérique entre régions homologues (inter-CF), de la CF intra-réseau dans l'hémisphère lésé (ipsi-CF) et de la CF intra-réseau dans l'hémisphère indemne (contra-CF).

Comme illustré sur la figure 30A, le z-score d'ipsi-CF avait la meilleure aire sous la courbe : 0.96 (IC 95% 0.91-1.00). Un score d'ipsi-CF inférieur à -0.84 prédisait un mRS 0/1 avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 90%. Le z-score d'inter-CF avait une aire sous la courbe de 0.89 (IC 95% 0.8-0.98). Un score d'inter-CF inférieur à -1.31 avait lui aussi une sensibilité de 91%, mais une spécificité de seulement 75%. Bien qu'étant plus faible, le z-score de contra-CF restait supérieur au hasard avec une aire sous la courbe de 0.68 (IC 95% 0.54-0.83). Le seuil de score optimal pour contra-CF de -0.72 avait une sensibilité de 73% et une spécificité de 61%.

5.2.3. Impact du degré de handicap

Comme cela a été vu dans la partie II.4, l'étude détaillée de la connectivité fonctionnelle au moyen d'une ANCOVA utilisant pour chaque sujet 21 valeurs de CF (3 types de connectivité pour chacun des 7 réseaux) n'avait pas montré de différence significative entre les patients mRS 2 et mRS 3 à 5.

Pour compléter ces résultats, nous avons recherché une différence entre les index ICF des patients classés en 3 groupes : mRS 0-1, mRS 2, mRS 3-5. Si l'ANOVA restait fortement positive ($F = 34.9$, $p < 0.001$), cela restait lié à la différence entre les patients mRS 0-1 et les patients $mRS \geq 2$ ($p < 0.001$), la différence entre les patients mRS 2 et 3 à 5 restant non significative ($p = 0.173$).

Nous avons ensuite réalisé une MANOVA sur les z-scores des différents types de connectivité : les résultats étaient les mêmes pour les z-scores de l'inter-CF et de l'ipsi-CF

(respectivement $F = 25.6$ et $F = 34$; $p < 0.001$) avec une tendance non significative pour le z-score de contra-CF ($F = 3$; $p = 0.06$). Dans les deux premiers cas, les patients mRS 0-1 avaient un z-score supérieur à celui patients plus sévères ($0.0001 < p < 0.006$), sans différence significative entre les patients mRS 2 et mRS 3-5 ($p = 0.081$ pour z-score inter-CF et 0.847 pour z-score ipsi-CF).

La figure 29 résume ces résultats.

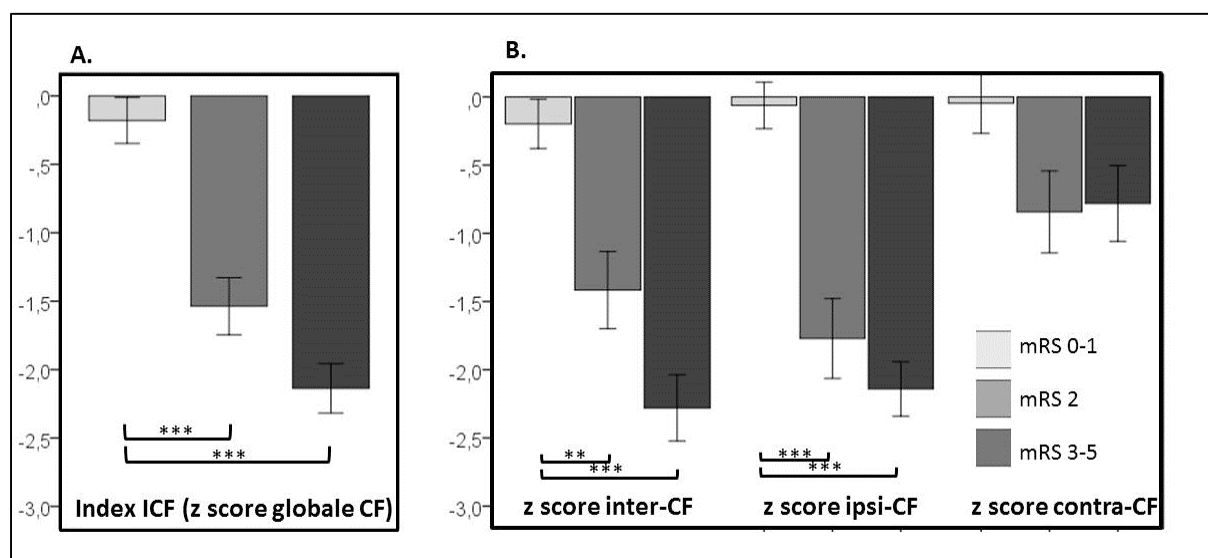


Figure 29 : Impact de la sévérité du handicap sur l'index ICF (A) et les z-scores des différents types de CF (B)

L'effet du handicap est significatif sur les z-scores de la globale CF/index ICF, de l'inter-CF et de l'ipsi-CF ($p < 0.001$). Les patients sans handicap ont des z-scores plus élevés que ceux ayant conservé un handicap ($0.0001 < p < 0.006$). La différence entre les patients peu (mRS 2) ou plus sévèrement handicapé (mRS 3 à 5) n'est pas significative.

La tendance sur le z-score de contra-CF est non significative ($p = 0.006$).

5.2.4. Impact des ROI lésées

Afin de nous assurer que ces résultats n'étaient pas fortement liés aux ROI lésées par l'infarctus, nous avons refait l'ensemble des mesures pour les patients ayant moins de 4 ROI lésées, soit les sous-groupes de 21 patients avec un mRS 0/1 et de 13 patients avec un mRS 2 à 5. Les caractéristiques de sous-groupe en comparaison du groupe d'origine ont été décrites dans la partie II.4.2.4.

Comme on peut le voir en comparant la figure 30B à la figure 30A, les courbes ROC obtenus chez les patients ayant moins de 4 ROI lésés sont très similaires à celles obtenues sur l'ensemble des patients. Il est intéressant de noter que si les valeurs de spécificité sont discrètement plus faibles que celles obtenues sur l'ensemble des patients, les sensibilités sont quant à elles quasiment les mêmes :

- L'aire sous la courbe de l'index ICF (z-score de la CF globale) était de 0.9 (IC95% 0.79-0.99). Un index ICF inférieur à -0.85 avait une sensibilité de 86% pour une spécificité de 77%.
- Là encore, le z-score d'ipsi-CF avait la meilleure aire sous la courbe : 0.95 (IC 95% 0.87-1.00). Un score d'ipsi-CF inférieur à -0.84 prédisait un mRS 0/1 avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 85%.
- Le z-score d'inter-CF avait une aire sous la courbe de 0.79 (IC 95% 0.63-0.95). Un score d'inter-CF inférieur à -1.31 avait une sensibilité de 90%, mais une spécificité de seulement 62%.
- Bien qu'étant le plus faible, le z-score de contra-CF restait supérieur au hasard avec une aire sous la courbe de 0.75 (IC 95% 0.58-0.91). Le seuil de z-score optimal pour contra-CF de -0.72 avait une sensibilité de 71% et une spécificité de 70%.

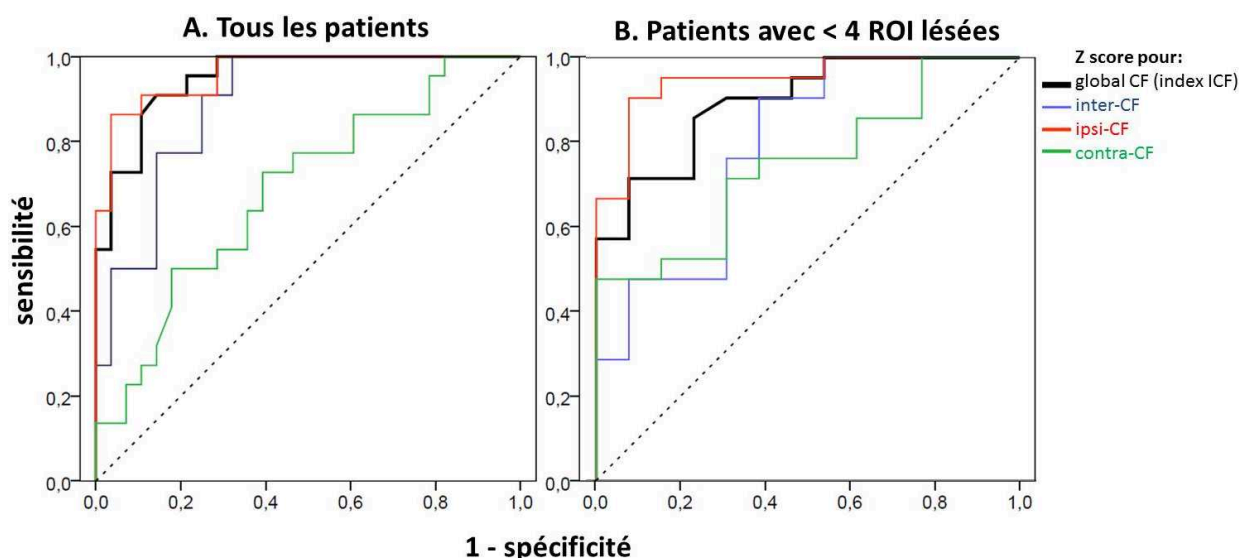


Figure 30 : Comparaison des courbes ROC pour les différents z-scores de CF intra-réseau entre le sous-groupe de patients ayant moins de 4 ROI (21 patients mRS 0/1 et 13 patients ayant un mRS 2 à 5, Fig B) et l'ensemble des patients (22 patients mRS 0/1, 28 patients mRS 2 à 5, Fig A).

Dans les deux cas, l'ordre des capacités de discrimination des différents types de z-score était le même : z-score pour la CF globale (index ICF) $\approx$ z score ipsi-CF > z-score inter-CF > z-score contra-CF, avec une aire sous la courbe > 0.5 pour l'ensemble des z-scores. Les aires sous la courbe sont respectivement pour le z-score d'ipsi-CF de 0.96 (IC 95% 0.91-1.00) pour l'ensemble des patients (Fig A) et de 0.95 (IC 95% 0.87-1.00) pour le sous-groupe ayant moins de 4 ROI lésées (Fig B) ; pour l'index ICF (soit la CF globale) de 0.95 (95% IC: 0.85-0.99) et de 0.9 (IC95% 0.79-0.99) ; pour le z-score d'inter-CF de 0.89 (IC 95% 0.8-0.98) et de 0.79 (IC 95% 0.63-0.95) ; pour le z-score de contra-CF de 0.68 (IC 95% 0.54-0.83) et de 0.75 (IC 95% 0.58-0.91).

5.2.5. Modèle de régression logistique dans le sous-groupe de patients ayant un AVC mineur et modéré

Compte-tenu de la cohérence entre nos résultats et ceux de Corbetta [110] et de Hommel [156] précédemment décrits (cf paragraphe II.4.3.2), il a semblé intéressant de faire à posteriori et de manière exploratoire une régression logistique sur le sous-groupe de patients ayant au moment de l'IRMf un mRS < 3 et un NIHSS < 5 (ce qui correspond aux critères d'inclusion d'Hommel et al. [156]) en utilisant comme variables indépendantes l'index ICF, le NIHSS, l'âge et le volume lésionnel. La même analyse a secondairement été faite en

remplaçant l'index ICF par les z-scores des différents types de connectivité (inter-CF, ipsi-CF et contra-CF).

Dans la première analyse la seule variable retenue par le modèle est l'ICF ($p=0.008$, OR 19.2 95% IC 2.19-168.8). Ce modèle classifiait correctement 20 des 22 patients en mRS 0-1 et 5 des 8 patients en mRS 2 (soit 83% des patients). Dans le deuxième modèle, seul le z-score de la CF ipsi-lésionnelle était significatif ($p=0.008$, OR 19.72 95% IC 2.16-179.11) avec une bonne classification de 20/22 patients mRS 0-1 et 6/8 patients mRS 2 (soit 86% des patients).

5.3. Discussion

L'index ICF permet d'appréhender de manière simple la CF des 7 différents RSN étudiés dans ce travail. Il est apparu comme un bon biomarqueur d'une excellente récupération avec une aire sous la courbe de 0.95 et 82% de patients correctement classés. Là encore, ces résultats ne pouvaient être réduits à l'impact des ROI lésées par l'infarctus puisque cette valeur restait très significative (0.9) dans le sous-groupe des patients ayant moins de 4 ROI lésées. Nous n'avons pas d'analyse de la connectivité anatomique disponible pour comparaison dans ce travail, mais il est intéressant de voir que l'analyse de la seule connectivité fonctionnelle permettait d'identifier les patients totalement indépendants, soulignant le caractère crucial du fonctionnement des réseaux de repos dans la récupération. L'index ICF ne tient compte que de la connectivité intra-réseau : chez les patients ayant un mRS 0-1, il s'agit donc bien d'une préservation de la CF physiologique des réseaux de repos et non d'une réorganisation de ces réseaux impliquant par exemple de nouvelles connections inter-réseaux. En effet, l'index ICF est calculé à partir des moyennes des CF intra-réseaux et non de l'ensemble des valeurs de CF disponibles à partir des 36 ROI utilisées dans ce travail. Cet index n'est donc par définition pas à même de capter des réorganisations fonctionnelles extérieures aux 7 réseaux de repos étudiés.

La capacité du z-score de la CF ipsi-lésionnelle à discriminer les patients sans handicap était similaire à celle de l'index ICF (respectivement 0.96 (IC 95% 0.91-1.00) vs 0.95 (95% IC: 0.85-0.99)) alors que les z-scores des autres types de connectivités avaient des aires sous la courbe plus faibles, bien que toujours supérieures au hasard.

Il est intéressant de noter que dans notre étude le z-score de la CF interhémisphérique est moins performant (0.89 (IC 95% 0.8-0.98)) alors même qu'il s'agit du sous-type de connectivité le plus élevé au sein des réseaux de repos et le plus étudié dans la récupération après un AVC [126]–[128], [130], [133], [134], [136]–[139].

A l'inverse, le rôle de la CF intra-hémisphérique ipsi ou contralésionnelle dans le déficit reste débattu, en particulier parce qu'elle est l'objet de peu d'études, toutes portant sur le réseau moteur et les fonctions motrices.

Aucune modification n'a été rapportée concernant le connectivité intrahémisphérique ipsilésionnelle [130], [133], [134].

Le rôle de la CF intrahémisphérique contralésionnelle reste controversé : si Xu et al [138] ont rapporté une diminution modérée et transitoire de la CF motrice contralésionnelle à deux semaines (sans corrélation avec les scores moteurs), Van Meer a quant à lui rapporté son augmentation dans le sous-groupe d'infarctus sous-corticaux [130], [133], alors qu'il n'existait pas de différence pour Carter et al [127], [134]. Cette différence de résultats peut en partie s'expliquer par la différence d'approche : nous n'avons pas cherché ici à étudier un symptôme donné mais le handicap dans sa globalité. Les différences subtiles entre un patient mRS 1 et un patient mRS 2 peuvent avoir des mécanismes physiopathologiques différents et plus diffus. L'impact direct des ROI lésées ne pouvait expliquer totalement ce résultat, puisque chez les patients ayant moins de 4 ROI lésées l'aire sous la courbe restait de 0.95 (IC 95% 0.87-1.00), soit légèrement supérieure à celle de l'index ICF (0.9 (IC95% 0.79-0.99)).

Il s'agit ici d'un marqueur physiopathologique et non pronostique puisque l'index ICF prédit le pronostic fonctionnel au moment de l'IRMf. A ce titre, le seuil le plus pertinent reste celui ayant le meilleur rapport sensibilité/spécificité. Néanmoins, si cet index venait à être validé sur un plan pronostique (soit un index réalisé sur une IRMf à un temps t permettant de prédire le devenir fonctionnel à $t + 1$), il pourrait être utile de privilégier la spécificité du test au détriment de la sensibilité. En effet une application de ce type d'index pourrait être d'isoler les patients ayant un excellent pronostic fonctionnel avec une prise en charge standard de ceux pouvant nécessiter une approche plus agressive, utilisant de nouvelles techniques rééducatives.

Partie III

Synthèse & Perspectives

Ce travail s'est déroulé sur près de 6 ans au cours desquels la littérature s'est progressivement enrichie, avec un engouement croissant pour l'IRMf au repos puisque sur les 27 études présentées dans la partie I.3 12 sont parues ces deux dernières années. Encore récemment, Corbetta et al. ont rapporté que les déficits moteurs étaient plus fortement corrélés aux anomalies fonctionnelles du réseau moteur qu'à celles du réseau attentionnel dorsal, alors que les troubles attentionnels l'étaient davantage à celles du réseau attentionnel dorsal qu'à celles du réseau moteur [161].

La grande majorité de ces études ont ainsi ciblé des réseaux spécifiques, en reliant les anomalies fonctionnelles observées au déficit de la fonction correspondant. Notre approche s'est voulue complémentaire : partir du handicap, sans sélection des patients en fonction d'un symptôme donné, et analyser 7 grands réseaux sans arrière-pensée sur d'éventuelles corrélations anatomo-cliniques spécifiques.

Nos résultats peuvent paraître à priori surprenants :

- Tout d'abord, la connectivité fonctionnelle des patients sans handicap est quasi-identique à celle des sujets témoins. Par contre, elle est globalement diminuée dès qu'il existe un handicap résiduel. Mais la sévérité du handicap global (mRS 2 vs. mRS 3-5) n'affecte pas significativement le degré de cette altération diffuse de la CF. Ceci peut sembler paradoxal dans la mesure où des études de plus en plus nombreuses montrent par exemple que la sévérité du déficit moteur est corrélée avec la CF du réseau moteur, celle des troubles attentionnels avec le réseau fronto-parietal dorsal et celle des aphasies avec le réseau fronto-temporal. Si la somme de la sévérité de ces anomalies « neurologiques » rend compte de la sévérité du handicap global, le même degré de handicap global peut résulter d'atteintes focales anatomo-fonctionnelles très différentes. Notre approche est donc moins adaptée pour capter les effets de la sévérité du handicap.

Par contre il est finalement moins surprenant que des anomalies fonctionnelles de type « diaschisis » puissent expliquer une différence aussi subtile (même si elle est écologiquement majeure) que la différence entre le score mRS 0-1 et 2. Comme nous l'avons vu, cette différence est en grande partie liée à la persistance de troubles sociaux. Ceux-ci sont entre autre corrélés à la persistance de troubles mnésiques notamment de la mémoire spatiale, de troubles thymiques et probablement de trouble de la décision [156].

Or la persistance de ces troubles après un AVC n'est pas corrélée à un site lésionnel précis contrairement aux symptômes neurologiques « classiques » et pourrait résulter d'une dysfonction plus globale de l'organisation cérébrale [110]. Par ailleurs, bien que l'analyse principale ait conclu à un effet global du handicap sur les différents réseaux testés, l'analyse secondaire des patients ayant peu de ROI lésées a suggéré un effet plus marqué sur le mode par défaut, le réseau cingulo-insulaire et les réseaux fronto-parietaux, réseaux plus particulièrement impliqués dans les processus cognitifs de haut niveau. En outre, alors que les corrélations syndromiques mettent habituellement en exergue l'importance des altérations focales de la CF homotypiques, la dernière analyse réalisée ici suggère l'importance des anomalies ipsilésionnelles.

- Nous n'avons pas retrouvé dans cette étude transversale d'effet significatif du délai alors que la majorité des études longitudinales rapportent une augmentation progressive de la connectivité fonctionnelle après l'AVC. Cela peut en fait s'expliquer par l'hétérogénéité des délais de récupération d'un patient à l'autre. En d'autres termes il existe probablement un « brain time » de la récupération comme il existe un « brain time » de la pénombre ischémique. Seules des analyses longitudinales, où le patient reste son propre contrôle, peuvent alors capter les évolutions de la CF au cours du temps. Pour confirmer cette hypothèse, il serait intéressant de corrélérer les anomalies de la CF à l'évolution du mRS au cours du temps. On pourrait alors supposer que la CF serait relativement stable tant que le mRS du patient resterait ≥ 2 , pour se normaliser lorsque le mRS deviendrait ≤ 1 . Si cela était confirmé, la CF pourrait alors constituer un excellent biomarqueur, utilisable comme critère d'efficacité dans les études thérapeutiques. Cela serait d'autant plus utile que comme nous l'avons vu les échelles classiques type NIHSS prédisent mal l'absence totale de handicap.
- L'impact direct des lésions s'est révélé être un facteur moins limitant qu'attendu. En effet, dans l'analyse principale le volume lésionnel n'expliquait que 3.6% de la variance de la CF alors que le handicap en expliquait 22 %. De même, l'ensemble des sous-études réalisées chez les patients ayant peu de ROI lésées avaient des résultats tout à fait concordant avec nos analyses principales, alors même qu'elles excluaient les lésions les plus volumineuses. La seule variable qui restait significativement associée aux variations de la CF était l'âge, conformément à de nombreuses données de la littérature.

- Concernant la topographie des lésions, les cartes de superposition ont confirmé le rôle crucial des lésions sous-corticales. En effet, si les lésions des patients sans handicap étaient essentiellement corticales, celles des patients avec un mRS ≥ 2 couvriraient largement la substance blanche périventriculaire. L'interruption des grands faisceaux de connexion apparaît donc comme un facteur de mauvais pronostic, limitant la restauration de la connectivité fonctionnelle.

Alors que l'incidence des AVC augmente chez les patients jeunes, la connaissance des mécanismes permettant une bonne réinsertion socio-professionnelle apparaît comme un véritable enjeu de santé publique et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques.

Partie IV

Bibliographie

- [1] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, "The brainweb: phase synchronization and large-scale integration," *Nat Rev Neurosci*, vol. 2, no. 4, pp. 229–239, 2001.
- [2] K. Friston, "A theory of cortical responses.," *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 360, no. 1456, pp. 815–36, Apr. 2005.
- [3] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity: a review.," *Brain Connect.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, Jan. 2011.
- [4] M. Guye, F. Bartolomei, and J.-P. Ranjeva, "Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization?," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 21, no. 4, pp. 393–403, Aug. 2008.
- [5] H. Johansen-Berg and M. F. S. Rushworth, "Using diffusion imaging to study human connectional anatomy.," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 32, pp. 75–94, 2009.
- [6] A. Alexander-Bloch, J. N. Giedd, and E. Bullmore, "Imaging structural co-variance between human brain regions.," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 14, no. 5, pp. 322–36, May 2013.
- [7] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and R. S. Frackowiak, "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 13, no. 1, pp. 5–14, 1993.
- [8] M. Quigley, D. Cordes, P. Turski, C. Moritz, V. Haughton, R. Seth, and M. E. Meyerand, "Role of the corpus callosum in functional connectivity.," *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 24, no. 2, pp. 208–12, Feb. 2003.
- [9] J. S. Damoiseaux and M. D. Greicius, "Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity.," *Brain Struct. Funct.*, vol. 213, no. 6, pp. 525–33, Oct. 2009.
- [10] J. L. Vincent, G. H. Patel, M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. T. Baker, D. C. Van Essen, J. M. Zempel, L. H. Snyder, M. Corbetta, and M. E. Raichle, "Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain," *Nature*, vol. 447, no. 7140, pp. 83–86, 2007.
- [11] M. P. Young, C. C. Hilgetag, and J. W. Scannell, "On imputing function to structure from the behavioural effects of brain lesions," *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci*, vol. 355, no. 1393, pp. 147–161, 2000.
- [12] C. J. Honey, O. Sporns, L. Cammoun, X. Gigandet, J. P. Thiran, R. Meuli, and P. Hagmann, "Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 6, pp. 2035–40, Feb. 2009.
- [13] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, and M. E. Raichle, "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 27, pp. 9673–8, Jul. 2005.

- [14] A. van Ooyen, "Competition in the development of nerve connections: a review of models.," *Network*, vol. 12, no. 1, pp. R1–47, Feb. 2001.
- [15] D. G. Norris, "Principles of magnetic resonance assessment of brain function.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 23, no. 6, pp. 794–807, Jun. 2006.
- [16] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–72, Dec. 1990.
- [17] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI," *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, 1995.
- [18] K. R. a Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner, "Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization.," *J. Neurophysiol.*, vol. 103, no. 1, pp. 297–321, Jan. 2010.
- [19] J. Xiong, L. M. Parsons, J. H. Gao, and P. T. Fox, "Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 8, no. 2–3, pp. 151–6, Jan. 1999.
- [20] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, G. J. Wendt, P. a Turski, C. H. Moritz, M. a Quigley, and M. E. Meyerand, "Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging.," *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 21, no. 9, pp. 1636–44, Oct. 2000.
- [21] B. J. He, A. Z. Snyder, J. M. Zempel, M. D. Smyth, and M. E. Raichle, "Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture.," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, no. 41, pp. 16039–16044, 2008.
- [22] M. D. Fox and M. E. Raichle, "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging," *Nat Rev Neurosci*, vol. 8, no. 9, pp. 700–711, 2007.
- [23] M. Hampson, B. S. Peterson, P. Skudlarski, J. C. Gatenby, and J. C. Gore, "Detection of Functional Connectivity Using Temporal Correlations in MR Images," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 15, pp. 247–262, 2002.
- [24] M. D. Fox, M. Corbetta, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, and M. E. Raichle, "Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 26, pp. 10046–51, Jun. 2006.
- [25] W. W. Seeley, V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss, and M. D. Greicius, "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control.," *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 9, pp. 2349–56, Mar. 2007.

- [26] N. U. F. Dosenbach, D. A. Fair, F. M. Miezin, A. L. Cohen, K. K. Wenger, R. A. T. Dosenbach, M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. E. Raichle, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, "Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 26, pp. 11073–8, Jun. 2007.
- [27] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 1, pp. 253–8, Jan. 2003.
- [28] D. Mantini, M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, and M. Corbetta, "Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 32, pp. 13170–5, Aug. 2007.
- [29] H. Laufs, K. Krakow, P. Sterzer, E. Eger, A. Beyerle, A. Salek-Haddadi, and A. Kleinschmidt, "Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 19, pp. 11053–8, Sep. 2003.
- [30] D. Zhang and M. E. Raichle, "Disease and the brain's dark energy.," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, no. 1, pp. 15–28, Jan. 2010.
- [31] P. Fransson, B. Skiold, S. Horsch, A. Nordell, M. Blennow, H. Lagercrantz, and U. Aden, "Resting-state networks in the infant brain," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 39, pp. 15531–15536, 2007.
- [32] D. A. Fair, A. L. Cohen, J. D. Power, N. U. Dosenbach, J. A. Church, F. M. Miezin, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, "Functional brain networks develop from a 'local to distributed' organization," *PLoS Comput Biol*, vol. 5, no. 5, p. e1000381, 2009.
- [33] J. S. Damoiseaux, C. F. Beckmann, E. J. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and S. A. Rombouts, "Reduced resting-state brain activity in the 'default network' in normal aging," *Cereb Cortex*, vol. 18, no. 8, pp. 1856–1864, 2008.
- [34] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, and C. F. Beckmann, "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 106, no. 31, pp. 13040–13045, 2009.
- [35] M. De Luca, S. Smith, N. De Stefano, A. Federico, and P. M. Matthews, "Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system.," *Exp. Brain Res.*, vol. 167, no. 4, pp. 587–94, Dec. 2005.
- [36] S. Sadaghiani, G. Hesselmann, and A. Kleinschmidt, "Distributed and antagonistic contributions of ongoing activity fluctuations to auditory stimulus detection.," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 42, pp. 13410–7, Oct. 2009.
- [37] M. Hampson, N. R. Driesen, P. Skudlarski, J. C. Gore, and R. T. Constable, "Brain connectivity related to working memory performance," *J Neurosci*, vol. 26, no. 51, pp. 13338–13343, 2006.

- [38] C. P. Coste, S. Sadaghiani, K. J. Friston, and A. Kleinschmidt, "Ongoing brain activity fluctuations directly account for intertrial and indirectly for intersubject variability in Stroop task performance.," *Cereb. Cortex*, vol. 21, no. 11, pp. 2612–9, Nov. 2011.
- [39] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. M. Zacks, and M. E. Raichle, "Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses.," *Nat. Neurosci.*, vol. 9, no. 1, pp. 23–5, Jan. 2006.
- [40] M. C. Eldaief, M. A. Halko, R. L. Buckner, and A. Pascual-Leone, "Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 52. pp. 21229–21234, 2011.
- [41] R. Polanía, W. Paulus, and M. A. Nitsche, "Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 33, no. 10, pp. 2499–508, Oct. 2012.
- [42] M. J. Wessel, M. Zimmerman, and F. C. Hummel, "Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke.," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 9, p. 265, 2015.
- [43] L. J. Volz, A. K. Rehme, J. Michely, C. Nettekoven, S. B. Eickhoff, G. R. Fink, and C. Grefkes, "Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke.," *Cereb. Cortex*, vol. 26, no. 6, pp. 2882–94, Jun. 2016.
- [44] J. L. Chen and G. Schlaug, "Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy.," *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 23271, 2016.
- [45] P. Marangolo, V. Fiori, U. Sabatini, G. De Pasquale, C. Razzano, C. Caltagirone, and T. Gili, "Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation Language Treatment Enhances Functional Connectivity in the Left Hemisphere: Preliminary Data from Aphasia.," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 28, no. 5, pp. 724–38, May 2016.
- [46] K. Murphy, R. M. Birn, and P. A. Bandettini, "Resting-state fMRI confounds and cleanup.," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 349–59, Oct. 2013.
- [47] M. L. Schroeter, M. M. Bücheler, C. Preul, R. Scheid, O. Schmiedel, T. Guthke, and D. Y. von Cramon, "Spontaneous slow hemodynamic oscillations are impaired in cerebral microangiopathy.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 25, no. 12, pp. 1675–84, Dec. 2005.
- [48] A. Schaefer, E. M. Quinque, J. A. Kipping, K. Arélin, E. Roggenhofer, S. Frisch, A. Villringer, K. Mueller, and M. L. Schroeter, "Early small vessel disease affects frontoparietal and cerebellar hubs in close correlation with clinical symptoms--a resting-state fMRI study.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 34, no. 7, pp. 1091–5, Jul. 2014.

- [49] M. D. Fox and M. E. Raichle, "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging.," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 8, no. 9, pp. 700–11, Sep. 2007.
- [50] C. J. Honey, R. Kotter, M. Breakspear, and O. Sporns, "Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 24, pp. 10240–10245, 2007.
- [51] M. J. McKeown, T. P. Jung, S. Makeig, G. Brown, S. S. Kindermann, T. W. Lee, and T. J. Sejnowski, "Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 3, pp. 803–10, Feb. 1998.
- [52] J. S. Damoiseaux, S. A. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann, "Consistent resting-state networks across healthy subjects," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, 2006.
- [53] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis," *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci*, vol. 360, no. 1457, pp. 1001–1013, 2005.
- [54] J. RANKIN, "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis.," *Scott. Med. J.*, vol. 2, no. 5, pp. 200–15, May 1957.
- [55] J. C. van Swieten, P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten, and J. van Gijn, "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.," *Stroke.*, vol. 19, no. 5, pp. 604–7, May 1988.
- [56] F. I. MAHONEY and D. W. BARTHEL, "FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX.," *Md. State Med. J.*, vol. 14, pp. 61–5, Mar. 1965.
- [57] D. T. Wade and C. Collin, "The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability?," *Int. Disabil. Stud.*, vol. 10, no. 2, pp. 64–7, Jan. 1988.
- [58] R. A. Keith, C. V Granger, B. B. Hamilton, and F. S. Sherwin, "The functional independence measure: a new tool for rehabilitation.," *Adv. Clin. Rehabil.*, vol. 1, pp. 6–18, Jan. 1987.
- [59] J. L. Saver, "Optimal end points for acute stroke therapy trials: Best ways to measure treatment effects of drugs and devices," *Stroke*, vol. 42, no. 8, pp. 2356–2362, 2011.
- [60] R. de Haan, M. Limburg, P. Bossuyt, J. van der Meulen, and N. Aaronson, "The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke.," *Stroke.*, vol. 26, no. 11, pp. 2027–30, Nov. 1995.
- [61] J. L. Saver and H. Altman, "Relationship Between Neurologic Deficit Severity and Final Functional Outcome Shifts and Strengthens During First Hours After Onset," *Stroke*, vol. 43, no. 6, pp. 1537–1541, Jun. 2012.

- [62] K. R. Lees, P. M. W. Bath, P. D. Schellinger, D. M. Kerr, R. Fulton, W. Hacke, D. Matchar, R. Sehra, and D. Toni, "Contemporary outcome measures in acute stroke research: choice of primary outcome measure.," *Stroke.*, vol. 43, no. 4, pp. 1163–70, May 2012.
- [63] T. J. Quinn, J. Dawson, M. R. Walters, and K. R. Lees, "Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review.," *Stroke.*, vol. 40, no. 10, pp. 3393–5, Oct. 2009.
- [64] J. L. Banks and C. A. Marotta, "Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale : Implications for Stroke Clinical Trials," *Stroke*, vol. 38, pp. 1091–1096, 2007.
- [65] C. Weimar, I. R. Konig, K. Kraywinkel, A. Ziegler, and H. C. Diener, "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*, vol. 35, no. 1, pp. 158–162, 2004.
- [66] G. Ntaios, V. Papavasileiou, P. Michel, T. Tatlisumak, and D. Strbian, "Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: a glimpse into the crystal ball?," *Stroke.*, vol. 46, no. 3, pp. 899–908, Mar. 2015.
- [67] G. Saposnik, A. K. Guzik, M. Reeves, B. Ovbiagele, and S. C. Johnston, "Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100.," *Neurology*, vol. 80, no. 1, pp. 21–8, Jan. 2013.
- [68] E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Adams, A. Bruno, J. J. B. Connors, B. M. Demaerschalk, P. Khatri, P. W. McMullan, A. I. Qureshi, K. Rosenfield, P. a. Scott, D. R. Summers, D. Z. Wang, M. Wintermark, and H. Yonas, "Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*, vol. 44, no. 3, pp. 870–947, 2013.
- [69] T. NINDS, "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1587, 1995.
- [70] W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, and D. Toni, "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–29, Sep. 2008.
- [71] N. Ahmed, N. Wahlgren, M. Grond, M. Hennerici, K. R. Lees, R. Mikulik, M. Parsons, R. O. Roine, D. Toni, and P. Ringleb, "Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR.," *Lancet. Neurol.*, vol. 9, no. 9, pp. 866–74, Sep. 2010.
- [72] O. A. Berkhemer, P. S. S. Fransen, D. Beumer, L. A. van den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. H. Wermer et al. "A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 1, p. 141217070022009, Dec. 2014.

- [73] T. G. Jovin, A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. S. Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó et al., “Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 24, p. 150417035025009, Apr. 2015.
- [74] B. C. V. Campbell, P. J. Mitchell, T. J. Kleinig, H. M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. J. Dowling, M. W. Parsons, T. J. Oxley et al., “Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 11, p. 150211090353006, Feb. 2015.
- [75] M. Goyal, A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota et al., “Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 11, p. 150211090353006, Feb. 2015.
- [76] W. J. Powers, C. P. Derdeyn, J. Biller, C. S. Coffey, B. L. Hoh, E. C. Jauch, K. C. Johnston, S. C. Johnston, A. A. Khalessi, C. S. Kidwell, J. F. Meschia, B. Ovbiagele, and D. R. Yavagal, “2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment,” *Stroke*, p. STR.0000000000000074, Jun. 2015.
- [77] N. Foley, K. Salter, and R. Teasell, “Specialized stroke services: a meta-analysis comparing three models of care.,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 2–3, pp. 194–202, Jan. 2007.
- [78] F. Chollet, J. Tardy, J.-F. Albucher, C. Thalamas, E. Berard, C. Lamy, Y. Bejot, S. Deltour, A. Jaillard, P. Niclot et al., “Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial.,” *Lancet. Neurol.*, vol. 10, no. 2, pp. 123–30, Feb. 2011.
- [79] B. Elsner, J. Kugler, M. Pohl, and J. Mehrholz, “Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 3, p. CD009645, 2016.
- [80] L. Tedesco Triccas, J. H. Burridge, A. M. Hughes, R. M. Pickering, M. Desikan, J. C. Rothwell, G. Verheyden, B. O. Adeyemo, M. Simis, D. Mace et al., “Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 1, pp. 946–955, Jan. 2016.
- [81] B. O. Adeyemo, M. Simis, D. D. Macea, and F. Fregni, “Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke.,” *Front. psychiatry*, vol. 3, p. 88, 2012.
- [82] E. Lo and P. Pradat-Diehl, “La rééducation de l’hémiplégie vasculaire,” *Neurologies*, 1999.
- [83] H. Nakayama, H. S. Jorgensen, H. O. Raaschou, and T. S. Olsen, “Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study,” *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 75, no. 8, pp. 852–857, 1994.

- [84] J. L. Le Guet and G. Le Claire, “Pendant combien de temps doit-on pratiquer la rééducation du membre supérieur chez l’hémiplégique?,” *Ann. Réadaptation médecine Phys.*, vol. 41, pp. 13–107, 1998.
- [85] P. M. Pedersen, K. Vinter, and T. S. Olsen, “Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study,” *Cerebrovasc Dis*, vol. 17, no. 1, pp. 35–43, 2004.
- [86] B. Lechevalier, F. Eustache, and F. Viader, *Traité de neuropsychologie clinique*. 2008.
- [87] B. Sade, G. Mohr, and S. Frenkiel, “Management of intra-operative cerebrospinal fluid leak in transnasal transsphenoidal pituitary microsurgery: use of post-operative lumbar drain and sellar reconstruction without fat packing,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 148, no. 1, pp. 13–8; discussion 18–9, Jan. 2006.
- [88] J. P. Mohr, M. S. Pessin, S. Finkelstein, H. H. Funkenstein, G. W. Duncan, and K. R. Davis, “Broca aphasia: pathologic and clinical,” *Neurology*, vol. 28, no. 4, pp. 311–24, Apr. 1978.
- [89] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter, “The human connectome: A structural description of the human brain,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 1, no. 4, p. e42, Sep. 2005.
- [90] O. Sporns, *Discovering the human connectome*. MIT Press, 2012.
- [91] C. Von Monakow, “Über Lokalisation der Hirnfunktion,” 1910.
- [92] C. Von Monakow, *Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde*. 1914.
- [93] J. Luaute, “La diaschisis de Von Monakow. Historique et devenir d’une découverte,” *Ann. Médico-psychologiques, Rev. Psychiatr.*, vol. 163, no. 3–4, pp. 329–333, Apr. 2005.
- [94] D. M. Feeney and J. C. Baron, “Diaschisis DM Feeney and JC Baron Stroke 1986, 17:817-830,” *Stroke*, 1986.
- [95] C. J. Honey and O. Sporns, “Dynamical Consequences of Lesions in Cortical Networks,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 809, pp. 802–809, 2008.
- [96] E. Carrera and G. Tononi, “Diaschisis: past, present, future,” *Brain*, vol. 137, no. Pt 9, pp. 2408–22, Sep. 2014.
- [97] D. M. Feeney and J. C. Baron, “Diaschisis,” *Stroke*, vol. 17, pp. 817–830, 1986.
- [98] E. J. Metter, “Brain-behavior relationships in aphasia studied by positron emission tomography,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 620, pp. 153–64, Jan. 1991.
- [99] S. C. Cramer, G. Nelles, R. R. Benson, J. D. Kaplan, R. A. Parker, K. K. Kwong, D. N. Kennedy, S. P. Finklestein, and B. R. Rosen, “A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke,” *Stroke*, vol. 28, no. 12, pp. 2518–27, Dec. 1997.

- [100] A. Jaillard, C. D. Martin, K. Garambois, J. F. Lebas, and M. Hommel, "Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study," *Brain*, vol. 128, no. Pt 5, pp. 1122–1138, 2005.
- [101] R. J. Nudo, B. M. Wise, F. SiFuentes, and G. W. Milliken, "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct.," *Science*, vol. 272, no. 5269, pp. 1791–4, Jun. 1996.
- [102] N. Dancause, S. Barbay, S. B. Frost, E. J. Plautz, D. Chen, E. V Zoubina, A. M. Stowe, and R. J. Nudo, "Extensive cortical rewiring after brain injury.," *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 44, pp. 10167–79, Nov. 2005.
- [103] R. S. Marshall, G. M. Perera, R. M. Lazar, J. W. Krakauer, R. C. Constantine, and R. L. DeLaPaz, "Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction.," *Stroke.*, vol. 31, no. 3, pp. 656–661, 2000.
- [104] C. Calautti and J. C. Baron, "Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review," *Stroke*, vol. 34, no. 6, pp. 1553–1566, 2003.
- [105] N. S. Ward, M. M. Brown, a. J. Thompson, and R. S. J. Frackowiak, "Neural correlates of motor recovery after stroke: A longitudinal fMRI study," *Brain*, vol. 126, no. 11, pp. 2476–2496, 2003.
- [106] C. Calautti, M. Naccarato, P. S. Jones, N. Sharma, D. D. Day, A. T. Carpenter, E. T. Bullmore, E. A. Warburton, and J.-C. Baron, "The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study.," *Neuroimage*, vol. 34, no. 1, pp. 322–31, Jan. 2007.
- [107] K. P. Westlake, L. B. Hinkley, M. Bucci, A. G. Guggisberg, N. Byl, A. M. Findlay, R. G. Henry, and S. S. Nagarajan, "Resting state α -band functional connectivity and recovery after stroke.," *Exp. Neurol.*, vol. 237, no. 1, pp. 160–9, 2012.
- [108] S. Dubovik, J.-M. Pignat, R. Ptak, T. Aboulafia, L. Allet, N. Gillabert, C. Magnin, F. Albert, I. Momjian-Mayor, L. Nahum, A. M. Lascano, C. M. Michel, A. Schnider, and A. G. Guggisberg, "The behavioral significance of coherent resting-state oscillations after stroke.," *Neuroimage*, vol. 61, no. 1, pp. 249–257, Mar. 2012.
- [109] J. Wu, E. B. Quinlan, L. Dodakian, A. McKenzie, N. Kathuria, R. J. Zhou, R. Augsburger, J. See, V. H. Le, R. Srinivasan, and S. C. Cramer, "Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke.," *Brain*, vol. 138, no. Pt 8, pp. 2359–69, Aug. 2015.
- [110] M. Corbetta, L. Ramsey, A. Callejas, A. Baldassarre, C. D. Hacker, J. S. Siegel, S. V Astafiev, J. Rengachary, K. Zinn, C. E. Lang, L. T. Connor, R. Fucetola, M. Strube, A. R. Carter, and G. L. Shulman, "Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke.," *Neuron*, vol. 85, no. 5, pp. 927–41, Mar. 2015.
- [111] A. D. Boes, S. Prasad, H. Liu, Q. Liu, A. Pascual-Leone, V. S. Caviness, and M. D. Fox, "Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions," *Brain*, p. awv228, 2015.

- [112] E. Moulton, M. Amor-Sahli, V. Perlberg, C. Pires, S. Crozier, D. Galanaud, R. Valabregue, M. Yger, F. Baronnet-Chauvet, Y. Samson, D. Dormont, and C. Rosso, "Axial Diffusivity of the Corona Radiata at 24 Hours Post-Stroke: A New Biomarker for Motor and Global Outcome.," *PLoS One*, vol. 10, no. 11, p. e0142910, Jan. 2015.
- [113] C. Rosso, P. Vargas, R. Valabregue, C. Arbizu, F. Henry-Amar, A. Leger, S. Lehericy, and Y. Samson, "Aphasia severity in chronic stroke patients: A combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways.," *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 29, no. 3, pp. 287–295, 2015.
- [114] A. R. Carter, G. L. Shulman, and M. Corbetta, "Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function?," *Neuroimage*, vol. 62, no. 4, pp. 2271–80, Oct. 2012.
- [115] J.-S. Lim and D.-W. Kang, "Stroke Connectome and Its Implications for Cognitive and Behavioral Sequela of Stroke.," *J. stroke*, vol. 17, no. 3, pp. 256–67, Sep. 2015.
- [116] A. Thiel and S. Vahdat, "Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke.," *Stroke.*, vol. 46, no. 1, pp. 296–301, Jan. 2015.
- [117] R. M. Dijkhuizen, G. Zaharchuk, and W. M. Otte, "Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 27, no. 6, pp. 637–643, 2014.
- [118] C. Grefkes and G. R. Fink, "Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function.," *Lancet. Neurol.*, vol. 13, no. 2, pp. 206–16, Feb. 2014.
- [119] S. Lassalle-Lagadec, I. Sibon, B. Diharreguy, P. Renou, O. Fleury, and M. Allard, "Subacute Default Mode Network Dysfunction in the Prediction of Post-Stroke Depression Severity," *Radiology*, vol. 264, no. 1, pp. 218–224, 2012.
- [120] A. M. Tuladhar, L. Snaphaan, E. Shumskaya, M. Rijpkema, G. Fernandez, D. G. Norris, and F. E. de Leeuw, "Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, 2013.
- [121] R. Dacosta-Aguayo, M. Graña, a. Savio, M. Fernández-Andújar, M. Millán, E. López-Cancio, C. Cáceres, N. Bargalló, C. Garrido, M. Barrios, I. C. Clemente, M. Hernández, J. Munuera, a. Dávalos, T. Auer, and M. Mataró, "Prognostic value of changes in resting-state functional connectivity patterns in cognitive recovery after stroke: A 3T fMRI pilot study," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 35, no. 8, pp. 3819–3831, 2014.
- [122] S. Ovadia-Caro, K. Villringer, J. Fiebach, G. J. Jungehulsing, E. van der Meer, D. S. Margulies, and A. Villringer, "Longitudinal effects of lesions on functional networks after stroke.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 33, no. 8, pp. 1279–85, 2013.
- [123] X. Ding, C.-Y. Li, Q.-S. Wang, F.-Z. Du, Z.-W. Ke, F. Peng, J. Wang, and L. Chen, "Patterns in default-mode network connectivity for determining outcomes in cognitive function in acute stroke patients.," *Neuroscience*, vol. 277, pp. 637–46, Sep. 2014.

- [124] C. Wang, W. Qin, J. Zhang, T. Tian, Y. Li, L. Meng, X. Zhang, and C. Yu, "Altered functional organization within and between resting-state networks in chronic subcortical infarction.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 34, no. 4, pp. 597–605, Apr. 2014.
- [125] D. Zhu, J. Chang, S. Freeman, Z. Tan, J. Xiao, Y. Gao, and J. Kong, "Changes of functional connectivity in the left frontoparietal network following aphasic stroke.," *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 8, p. 167, 2014.
- [126] M. P. A. Van Meer, W. M. Otte, K. Van Der Marel, C. H. Nijboer, A. Kavelaars, J. Willem, B. Van Der Sprenkel, M. A. Viergever, and R. M. Dijkhuizen, "Extent of Bilateral Neuronal Network Reorganization and Functional Recovery in Relation to Stroke Severity," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 13, pp. 4495–4507, 2012.
- [127] A. R. Carter, K. R. Patel, S. V Astafiev, Z. Abraham, J. Rengachary, M. J. Strube, L. W. Daniel, J. S. Shimony, C. E. Lang, and G. L. Shulman, "Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke," *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 26, no. 1, pp. 1–19, 2012.
- [128] J. L. Chen and G. Schlaug, "Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke," *Front. Neurol.*, vol. 4 NOV, no. November, p. 178, Jan. 2013.
- [129] J. Liu, W. Qin, J. Zhang, X. Zhang, and C. Yu, "Enhanced interhemispheric functional connectivity compensates for anatomical connection damages in subcortical stroke.," *Stroke.*, vol. 46, no. 4, pp. 1045–51, Apr. 2015.
- [130] M. P. a van Meer, K. van der Marel, W. M. Otte, J. W. Berkelbach van der Sprenkel, and R. M. Dijkhuizen, "Correspondence between altered functional and structural connectivity in the contralesional sensorimotor cortex after unilateral stroke in rats: a combined resting-state functional MRI and manganese-enhanced MRI study.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 30, no. 10, pp. 1707–1711, 2010.
- [131] J. Zhang, L. Meng, W. Qin, N. Liu, F. D. Shi, and C. Yu, "Structural damage and functional reorganization in Ipsilesional M1 in well-recovered patients with subcortical stroke," *Stroke*, vol. 45, no. 3, pp. 788–793, 2014.
- [132] L. Wang, C. Yu, H. Chen, W. Qin, Y. He, F. Fan, Y. Zhang, M. Wang, K. Li, Y. Zang, T. S. Woodward, and C. Zhu, "Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke.," *Brain*, vol. 133, no. Pt 4, pp. 1224–38, Apr. 2010.
- [133] M. P. a van Meer, K. van der Marel, K. Wang, W. M. Otte, S. El Bouazati, T. a P. Roeling, M. a Viergever, J. W. Berkelbach van der Sprenkel, and R. M. Dijkhuizen, "Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity.," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 11, pp. 3964–72, Mar. 2010.
- [134] A. R. Carter, S. V Astafiev, C. E. Lang, L. T. Connor, J. Rengachary, M. J. Strube, D. L. W. Pope, G. L. Shulman, and M. Corbetta, "Resting interhemispheric functional

- magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke.,” *Ann. Neurol.*, vol. 67, no. 3, pp. 365–75, Mar. 2010.
- [135] C. Park, W. H. Chang, S. H. Ohn, S. T. Kim, O. Y. Bang, A. Pascual-Leone, and Y.-H. Kim, “Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke.,” *Stroke.*, vol. 42, no. 5, pp. 1357–1362, 2011.
 - [136] A.-M. Golestani, S. Tymchuk, A. Demchuk, and B. G. Goodyear, “Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis.,” *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 27, no. 2, pp. 153–63, Feb. 2013.
 - [137] T.-D. Jung, J.-Y. Kim, J.-H. Seo, S.-U. Jin, H. J. Lee, S.-H. Lee, Y.-S. Lee, and Y. Chang, “Combined information from resting-state functional connectivity and passive movements with functional magnetic resonance imaging differentiates fast late-onset motor recovery from progressive recovery in hemiplegic stroke patients: a pilot study.,” *J. Rehabil. Med.*, vol. 45, no. 6, pp. 546–52, 2013.
 - [138] H. Xu, W. Qin, H. Chen, L. Jiang, K. Li, and C. Yu, “Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, 2014.
 - [139] L. C. Bannister, S. G. Crewther, M. Gavrilescu, and L. M. Carey, “Improvement in Touch Sensation after Stroke is Associated with Resting Functional Connectivity Changes.,” *Front. Neurol.*, vol. 6, p. 165, 2015.
 - [140] B. J. He, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, A. Epstein, G. L. Shulman, and M. Corbetta, “Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect.,” *Neuron*, vol. 53, no. 6, pp. 905–18, Mar. 2007.
 - [141] J.-Y. Park, Y.-H. Kim, W. H. Chang, C. Park, Y.-I. Shin, S. T. Kim, and A. Pascual-Leone, “Significance of longitudinal changes in the default-mode network for cognitive recovery after stroke,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 40, no. 4, pp. 2715–2722, Aug. 2014.
 - [142] C. Grefkes and G. R. Fink, “Reorganization of cerebral networks after stroke : new insights from neuroimaging with connectivity approaches,” *Brain*, no. 134, pp. 1264–1276, 2011.
 - [143] A. B. New, D. A. Robin, A. L. Parkinson, J. R. Duffy, M. R. McNeil, O. Piguet, M. Hornberger, C. J. Price, S. B. Eickhoff, and K. J. Ballard, “Altered resting-state network connectivity in stroke patients with and without apraxia of speech.,” *NeuroImage. Clin.*, vol. 8, pp. 429–39, Jan. 2015.
 - [144] V. A. Nair, B. M. Young, C. La, P. Reiter, T. N. Nadkarni, J. Song, S. Vergun, N. S. Addepally, K. Mylavarapu, J. L. Swartz, M. B. Jensen, M. R. Chacon, J. A. Sattin, and V. Prabhakaran, “Functional connectivity changes in the language network during stroke recovery.,” *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, vol. 2, no. 2, pp. 185–95, Feb. 2015.
 - [145] P. Zhang, Q. Xu, J. Dai, J. Wang, N. Zhang, and Y. Luo, “Dysfunction of Affective Network in Post Ischemic Stroke Depression: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, pp. 1–7, 2014.

- [146] C. Gratton, E. M. Nomura, F. Pérez, and M. D’Esposito, “Focal Brain Lesions to Critical Locations Cause Widespread Disruption of the Modular Organization of the Brain,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 24, no. 6, pp. 1275–1285, 2012.
- [147] L. K. Ferreira and G. F. Busatto, “Resting-state functional connectivity in normal brain aging,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 37, no. 3, pp. 384–400, 2013.
- [148] R. Salvador, J. Suckling, M. R. Coleman, J. D. Pickard, D. Menon, and E. Bullmore, “Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain,” *Cereb. Cortex*, vol. 15, no. 9, pp. 1332–2342, 2005.
- [149] D. E. Stark, D. S. Margulies, Z. E. Shehzad, P. Reiss, A. M. C. Kelly, L. Q. Uddin, D. G. Gee, A. K. Roy, M. T. Banich, F. X. Castellanos, M. P. Milham, P. Green, and R. Co, “Regional Variation in Interhemispheric Coordination of Intrinsic Hemodynamic Fluctuations,” *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 51, pp. 13754–13764, 2008.
- [150] M. Hampson, F. Tokoglu, Z. Sun, R. J. Schafer, P. Skudlarski, J. C. Gore, and R. T. Constable, “Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca’s area varies with reading ability,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 2, pp. 513–9, Jun. 2006.
- [151] S. Sadaghiani, R. Scheeringa, K. Lehongre, B. Morillon, A. Giraud, and A. Kleinschmidt, “Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study,” *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 30, pp. 10243–10250, 2010.
- [152] F. Cauda, F. D’Agata, K. Sacco, S. Duca, G. Geminiani, and A. Vercelli, “Functional connectivity of the insula in the resting brain,” *Neuroimage*, vol. 55, no. 1, pp. 8–23, Nov. 2010.
- [153] G. Varoquaux, F. Baronnet, A. Kleinschmidt, P. Fillard, and B. Thirion, “Detection of brain functional-connectivity difference in post-stroke patients using group-level covariance modeling,” *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.*, vol. 13, no. Pt 1, pp. 200–8, Jan. 2010.
- [154] J. D. Power, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, “Studying brain organization via spontaneous fMRI signal,” *Neuron*, vol. 84, no. 4, pp. 681–96, Nov. 2014.
- [155] B. J. He and M. E. Raichle, “The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 13, no. 7, pp. 302–9, Jul. 2009.
- [156] M. Hommel, S. T. Miguel, B. Naegel, N. Gonnet, and A. Jaillard, “Cognitive determinants of social functioning after a first ever mild to moderate stroke at vocational age,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, no. 8, pp. 876–80, Aug. 2009.
- [157] Y. He, J. Wang, L. Wang, Z. J. Chen, C. Yan, H. Yang, H. Tang, C. Zhu, Q. Gong, Y. Zang, and A. C. Evans, “Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans,” *PLoS One*, vol. 4, no. 4, p. e5226, Jan. 2009.

- [158] A. Baldassarre, L. Ramsey, C. L. Hacker, A. Callejas, S. V Astafiev, N. V Metcalf, K. Zinn, J. Rengachary, A. Z. Snyder, A. R. Carter, G. L. Shulman, and M. Corbetta, “Large-scale changes in network interactions as a physiological signature of spatial neglect,” *Brain*, vol. 137, no. Pt 12, pp. 3267–83, Dec. 2014.
- [159] C. Rosso and Y. Samson, “The ischemic penumbra: the location rather than the volume of recovery determines outcome,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 27, no. 1, pp. 35–41, Feb. 2014.
- [160] C. Park, W. H. Chang, S. H. Ohn, S. T. Kim, O. Y. Bang, and Y. Kim, “Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity during Motor Recovery After Stroke,” *Stroke*, vol. 42, pp. 1357–1362, 2011.
- [161] A. Baldassarre, L. Ramsey, J. Rengachary, K. Zinn, J. S. Siegel, N. V Metcalf, M. J. Strube, A. Z. Snyder, M. Corbetta, and G. L. Shulman, “Dissociated functional connectivity profiles for motor and attention deficits in acute right-hemisphere stroke,” *Brain*, vol. 139, no. Pt 7, pp. 2024–38, Jul. 2016.

Partie V

Annexes

Annexe 1 : score Barthel

1.Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires.	10
	Prend ses repas en un temps raisonnable	5
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	
2.Bain	Possible sans aide	5
3-Continence rectale	Aucun accident	10
	Accidents occasionnels	5
4-Continence urinaire	Aucun accident	10
	Accidents occasionnels	5
5-Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes.	15
	Peut faire 50 mètres avec aide.	10
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher.	5
6-Escaliers	Autonome. (Peut se servir de cannes)	10
	A besoin d'aide et de surveillance.	5
7-Habillement	Autonome. Attache ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles.	10
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable.	5
S.Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique.	5
9-Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau	10
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique.	5

10-Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant.	15
	Surveillance ou aide minime.	10
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert.	5

Annexe 2 : La mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF)

La MIF comprend 18 tâches avec 7 niveaux d'évaluation.

Dépendance complète :

- 1 point est accordé si l'aide est totale (autonomie = 0%+)
- 2 points sont accordés si l'aide est maximale (autonomie = 25%+)

Dépendance modifiée

- 3 points sont accordés si l'aide est modérée (autonomie = 50%+)
- 4 points sont accordés si l'aide est minimale (autonomie = 75%+)
- 5 points sont accordés si une surveillance est nécessaire

Sans aide

- 6 points sont accordés si l'indépendance est relative (utilisation d'un appareil)
- 7 points sont accordés si l'indépendance est complète

Evaluation 1: les soins personnels

- 1. Alimentation points
- 2. Soins de l'apparence points
- 3. Hygiène/toilette points
- 4. Habillage: partie supérieure points
- 5. Habillage: partie inférieure points
- 6. Utilisation des toilettes points

Evaluation 2: le contrôle des sphincters

- 7. Contrôle de la vessie points
- 8. Contrôle des intestins points

Evaluation 3: les transferts

- 9. Lit, chaise, fauteuil roulant points
- 10. Aller aux toilettes points
- 11. Baignoire, douche points

Evaluation 4: la locomotion

- 12. Marche, fauteuil roulant points
- 13. Escaliers points

Evaluation 5: la communication

- 14. Compréhension auditive points
- 15. Expression verbale points

Evaluation 6: la conscience du monde extérieur

- 16. Capacité d'interagir et de communiquer socialement points
- 17. Résolution des problèmes points
- 18. Mémoire points

Annexe 3 : le score NIHSS

1a	Vigilance	0 = vigilance normale, réactions vives 1 = trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 = coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 = coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	Orientation (mois, âge)	0 = deux réponses exactes 1 = une seule bonne réponse 2 = pas de bonne réponse		
1c	Commandes (ouverture yeux, poing)	0 = deux ordres effectués 1 = un seul ordre effectué 2 = aucun ordre effectué		
2	Oculomotricité	0 = Oculomotricité normale 1 = Ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 = Ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	Champ visuel	0 = Champ visuel normal 1 = Quadrantopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète 2 = Hémianopsie latérale homonyme franche 3 = Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)		
4	Paralysie faciale	0 = Motricité faciale normale 1 = Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète) 2 = Paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 = Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	Motricité membre sup.	0 = Pas de déficit moteur proximal 1 = Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 = Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit 3 = Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire 4 = Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)	D	G
6	Motricité membre inf.	0 = Pas de déficit moteur proximal 1 = Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit 2 = Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit 3 = Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction..) 4 = Pas de mouvement (aucune contraction volontaire)	D	G

7	Ataxie	0 = Pas d'ataxie 1 = Ataxie pour un membre 2 = Ataxie pour 2 membres ou plus	
8	Sensibilité	0 = Sensibilité normale 1 = Hypoesthésie minime a modérée 2 = Hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	Langage	1 = Pas d'apahsie 2 = Aphasie discrète à modérée : communication informative 3 = Aphasie sévère : mutisme ; aphasie totale	
10	Dysarthrie	0 = Pas de dysarthrie 1 = Dysarthrie discrète à modérée 2 = Dysarthrie sévère	
11	Extinction, négligence	0 = Pas d'extinction ni négligence 1 = Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 = Négligence sèvère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	

Annexe 4 : description des 50 patients inclus

Sexe	Age	Artère	Hémisphère	topographie	Volume AVC (cm ³)	Nb de ROI lésées	Initial NIHSS	Delai AVC/IRMf (sem.)	NIHSS IRMf	mRS fMRI
M	72	ACM	D	CSC	60	4	14	44	0	0
M	50	ACM	D	SC	1	0	3	2	0	0
F	67	ACP	G	SC	1	0	2	3	0	0
M	46	ACM	G	SC	1	0	9	5	0	0
M	62	AChoroA	G	SC	1	0	6	2	0	0
M	81	ACM	D	C	1	0	4	5	0	0
F	45	ACM	D	C	1	0	5	7	0	0
F	64	ACM	D	CSC	23	3	6	4	2	1
M	59	ACM	G	CSC	24	1	2	24	1	1
M	48	ACM	G	CSC	9	1	3	3	1	1
M	38	ACP	D	C	4	0	2	2	2	1
M	51	ACP	G	C	2	1	2	6	1	1
M	64	AChoroA	G	SC	1	0	3	1	0	1
F	72	ACM	G	SC	1	0	14	13	0	1
M	76	ACM	D	SC	1	0	5	15	1	1
M	62	ACA	D	SC	2	0	3	3	0	1
M	84	ACM	D	CSC	12	1	16	5	2	1
F	39	ACM	D	C	3	0	5	3	0	1
M	69	ACM+ACA	D	CSC	56	0	7	4	1	1
F	56	ACM	D	SC	3	0	9	2	0	1
M	30	ACP	G	CSC	6	1	2	30	1	1
F	69	ACP	D	SC	1	0	5	14	2	1
F	80	ACP	D	CSC	8	2	5	12	0	2
M	54	ACM	G	C	113	9	20	3	7	2
F	40	ACM	D	SC	14	1	11	3	0	2
M	48	ACM	G	CSC	11	1	6	4	2	2
F	83	ACM	D	CSC	5	1	14	4	1	2
M	80	AChoroA	G	SC	1	0	5	3	1	2
F	60	ACM	D	CSC	66	8	15	5	2	2
F	77	ACP	G	CSC	11	2	5	3	2	2
M	75	ACA	D	CSC	11	1	4	3	2	2
M	54	ACM/ACA	G	CSC	219	11	21	13	17	3
M	45	ACM	G	C	104	7	12	2	9	3
M	60	ACM	D	CSC	66	4	7	6	4	3
M	57	ACP	G	C	2	1	4	1	2	3
M	25	ACM	G	CSC	29	1	17	11	6	3
F	44	ACM	D	SC	10	1	10	4	9	4
M	70	ACM	D	CSC	105	7	15	5	9	4
F	35	ACM	D	CSC	77	4	16	3	11	4
M	57	ACM	D	CSC	128	6	19	14	11	4

M	63	ACM	G	C	112	6	9	12	11	4
F	62	ACM	D	CSC	38	2	17	5	8	4
F	53	AChoroA	G	SC	1	0	10	1	4	4
F	42	ACM	G	CSC	69	5	25	3	16	4
F	48	ACM	D	C	82	8	14	13	10	4
M	46	ACM	D	SC	19	0	8	4	12	4
F	61	ACM	D	CSC	163	10	14	6	11	4
F	63	ACM	G	CSC	121	6	20	14	20	4
M	34	ACM	D	CSC	69	5	17	13	5	4
F	61	ACM	G	CSC	68	4	19	11	13	5

Sexe : F/féminin ou M/masculin ; artères : ACM/cérébrale moyenne, ACA/cérébrale antérieure, ACP/cérébrale postérieure, AChoroA/choroïdienne antérieure ; Hémisphère : D/droit ou G/gauche ; Topographie : C/corticale, SC/sous-corticale ou CSC/cortico-sous-corticale

Annexe 5 :

“Detection of brain functional-connectivity difference in post-stroke patients using group-level covariance modeling.”

Varoquaux G, Baronnet F, Kleinschmidt A, Fillard P, Thirion B.

Med Image Comput Comput Assist Interv. 2010;13(Pt 1):200-8.

Detection of brain functional-connectivity difference in post-stroke patients using group-level covariance modeling

Gaël Varoquaux¹, Flore Baronnet², Andreas Kleinschmidt², Pierre Fillard¹
and Bertrand Thirion¹

¹ Parietal project-team, INRIA Saclay-île de France

² INSERM, U562, CEA/Neurospin bât 145, 91191 Gif-Sur-Yvette, France

Abstract. Functional brain connectivity, as revealed through distant correlations in the signals measured by functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), is a promising source of biomarkers of brain pathologies. However, establishing and using diagnostic markers requires probabilistic inter-subject comparisons. Principled comparison of functional-connectivity structures is still a challenging issue. We give a new matrix-variate probabilistic model suitable for inter-subject comparison of functional connectivity matrices on the manifold of Symmetric Positive Definite (SPD) matrices. We show that this model leads to a new algorithm for principled comparison of connectivity coefficients between pairs of regions. We apply this model to comparing separately post-stroke patients to a group of healthy controls. We find neurologically-relevant connection differences and show that our model is more sensitive than the standard procedure. To the best of our knowledge, these results are the first report of functional connectivity differences between a single-patient and a group and thus establish an important step toward using functional connectivity as a diagnostic tool.

1 Introduction

The correlation structure of brain activity, measured via fMRI, reveals stable inter-subject networks of distant brain regions that can be the expression of cognitive function. In particular, some connectivity networks are present in the absence of stimuli. They can reveal intrinsic brain activity and are studied in the *resting-state* paradigm. These structures are of particular interest to study and diagnose brain diseases and disorders [1] as they can be used for deep probes of brain function on diminished subjects. Not only can they extract medically or cognitively relevant markers on subjects unconscious [2], or with limited cooperation [3], but they also give information on higher-level cognitive systems that are challenging to probe via medical imaging or behavioral clinical tests [4].

To use functional connectivity as a quantitative inference tool, principled probabilistic comparison of connectivity structures across subjects is needed. Unlike with stimuli-response studies used routinely in functional neuroimaging, this comparison is challenging, as the underlying description of the signal is multivariate: each brain-activity time course is considered relative to others. Univariate group models, such as random effects or mixed effects, are in general not

sound as they neglect the strong statistical dependence between parameters estimated from the data. Multivariate techniques have been successfully employed to single out outlying subjects [5], but have met little success: their results are difficult to interpret as they do not point to specific localized differences.

In this paper, we focus on the description of brain functional-connectivity using inter-regions correlation matrices. We first review the current practice in inter-subject functional covariance comparison and recall some results on the manifold of covariance matrices. Then, we introduce a probabilistic model at the group level for the different subjects' correlation matrices, and a corresponding algorithm to detect connectivity differences in a specific parametrization of the covariance matrices, as correlations are a form of covariance. We quantify on simulated data the performance of this detection. Finally, we apply the model to the individual comparison of the connectivity structure of stroke patients to a group of healthy controls, and show that it outperforms the current practice.

2 State of the art

2.1 Problem statement: comparing functional brain connectivity

We consider S subjects, represented by the correlation matrices between brain-activity time series extracted from n ROIs: $\{\Sigma^s \in \mathbb{R}^{n \times n}, s = 1 \dots S\}$. The challenge is to give a probabilistic description of the population of correlation matrices so as to find the significant differences between subjects or groups. The current practice in functional-connectivity studies is to compare the coefficients of the correlation matrices across subjects (see for instance [3,6]). This procedure can be expressed as a univariate additive linear model on the correlation matrix:

$$\Sigma^s = \Sigma^* + \mathbf{d}\Sigma^s \quad (1)$$

where Σ^* is a covariance matrix representative of the mean effect, or the group, and $\mathbf{d}\Sigma^s$ encode subject-specific contributions.

However, with this description it is difficult to isolate significant contributions to $\mathbf{d}\Sigma^s$. Indeed, for interpretation, some coefficients are zeroed out, eg by thresholding a test statistic, as in [3], which eventually leads to a non positive definite matrix, for which it is impossible to write a multivariate normal likelihood. As a result, the subject-variability description learned on a population cannot give probabilistic tests on new subjects.

2.2 Recent developments on the covariance-matrix manifold

The mathematical difficulty stems from the fact that the space of SPD matrices, Sym_n^+ , does not form a vector space: $\mathbf{A}, \mathbf{B} \in Sym_n^+ \not\Rightarrow \mathbf{A} - \mathbf{B} \in Sym_n^+$. The Fisher information matrix of the multivariate normal distribution can be used to construct a metric on a parametrization of covariance matrices [7] and thus define Sym_n^+ as a Riemannian manifold that is well-suited for performing statistics on covariances [8]. Local differences on this manifold can be approximated by vectors of the tangent space: if $\mathbf{B}$ is close enough to $\mathbf{A}$, the application:

$\phi_{\mathbf{A}} : \mathbf{B} \rightarrow \log(\mathbf{A}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{B} \mathbf{A}^{-\frac{1}{2}})$ maps locally the bipoint $\mathbf{A}, \mathbf{B} \in \text{Sym}_n^+ \times \text{Sym}_n^+$ to $\overrightarrow{\mathbf{AB}} \in \text{Sym}_n$, the space of symmetric matrices¹. A convenient parametrization of $\overrightarrow{\mathbf{W}} \in \text{Sym}_n$ is $\text{Vec}(\mathbf{W}) = \{\sqrt{2} w_{i,j}, j < i, w_{i,i}, i = 1 \dots n\}$ that forms an orthonormal basis of the tangent space [8]. Finally, $\|\overrightarrow{\mathbf{AB}}\|_{\mathbf{A}}^2 = \|\log(\mathbf{A}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{B} \mathbf{A}^{-\frac{1}{2}})\|_2^2$ gives the intrinsic norm of $\overrightarrow{\mathbf{AB}}$ on the Sym_n^+ manifold, according to the metric around point $\mathbf{A}$: the distance between $\mathbf{A}$ and $\mathbf{B}$ in the manifold.

3 Matrix-variate random effects model for covariances

Multi-subject probability distribution for covariance matrices Using the Riemannian parametrization of Sym_n^+ , we describe the individual correlation matrix population as a distribution of matrices scattered around a covariance matrix representative of the group, Σ^* . As this distribution must be estimated with a small number of observations compared to the feature space, we model it using the probability density function that minimizes the information with a given mean on the manifold, the generalized Gaussian distribution [8]:

$$p(\Sigma) = k(\sigma) \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|\overrightarrow{\Sigma^* \Sigma}\|_{\Sigma^*}^2\right), \quad (2)$$

where σ encodes an isotropic variance on the manifold and k is a normalization factor. Given multiple observations of Σ corresponding to individual correlation matrices, Σ^s , the maximum likelihood estimate of Σ^* is independent of σ and given by the Fréchet mean of the observations [8], minimizing $\sum_s \|\overrightarrow{\Sigma^* \Sigma^s}\|_{\Sigma^*}^2$.

Parametrization in the tangent space We express the individual covariance matrices as a perturbation of the group covariance matrix Σ^* :

$$\forall s = 1 \dots S, \quad \Sigma^s = \phi_{\Sigma^*}^{-1}(\mathbf{d}\Sigma^s) = \Sigma^{*\frac{1}{2}} \exp(\mathbf{d}\Sigma^s) \Sigma^{*\frac{1}{2}}, \quad (3)$$

$$\text{thus, using (2),} \quad p(\mathbf{d}\Sigma^s) = k'(\sigma) \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|\mathbf{d}\Sigma^s\|_2^2\right). \quad (4)$$

The parameters of $\text{Vec}(\mathbf{d}\Sigma^s)$ follow a normal distribution, with diagonal covariance σ , and the maximum-likelihood estimate of σ is given by $\hat{\sigma}_{\text{MLE}}^2 = \frac{1}{S} \sum_s \|\text{Vec}(\mathbf{d}\Sigma^s)\|_2^2$. The model can thus be interpreted as a random-effect model on the parametrization of $\text{Vec}(\mathbf{d}\Sigma^s)$, in the space tangent to the manifold Sym_n^+ . Assuming that the distribution is narrow on the manifold, $\|\mathbf{d}\Sigma^s\|_2 \ll 1$, eq. (3) can be seen as the application of the placement function to move a noise $\mathbf{d}\Sigma^s$ isotropic around $\mathbf{I}_n$ to Σ^* (see [8], section 3.5):

$$\Sigma^s \simeq \Sigma^{*\frac{1}{2}} (\mathbf{I}_n + \mathbf{d}\Sigma^s) \Sigma^{*\frac{1}{2}}. \quad (5)$$

¹ Note that we do not use the same definition of the mapping as in [8,7], as we are interested in mapping to Sym_n , the tangent space around $\mathbf{I}_n$, and not the tangent space in $\mathbf{A}$. It extracts a statistically independent parametrization (Eq. (3) and (4)).

Algorithm 1 Estimation of the group model

- 1: **Input:** individual time series $\mathbf{X}^1 \dots \mathbf{X}^s$.
 - 2: **Output:** estimated group covariance matrix $\widehat{\Sigma}^*$, group variance $\widehat{\sigma}$.
 - 3: **for** $s = 1$ **to** S **do**
 - 4: Compute $\widehat{\Sigma}^s \leftarrow \text{LedoitWolf}(\mathbf{X}^s)$.
 - 5: **end for**
 - 6: Compute $\widehat{\Sigma}^* \leftarrow \text{intrinsic mean}(\widehat{\Sigma}^1 \dots \widehat{\Sigma}^s)$.
 - 7: **for** $s = 1$ **to** S **do**
 - 8: Compute $\widehat{\mathbf{d}}\Sigma^s \leftarrow \widehat{\Sigma}^{*-1/2} \Sigma^s \widehat{\Sigma}^{*-1/2} - \mathbf{I}_n$.
 - 9: **end for**
 - 10: Compute $\widehat{\sigma} \leftarrow \sqrt{\frac{1}{S} \sum_s \|\text{Vec}(\widehat{\mathbf{d}}\Sigma^s)\|_2^2}$.
-

Model estimation from the data We start from individual time-series of brain activity in selected regions of interest, $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{n \times t}$. We use the Ledoit-Wolf shrinkage covariance estimator [9] for a good bias-variance compromise when estimating correlation matrices from t time points with $n < t < n^2$. From this estimate of individual correlation matrices, we compute the intrinsic mean on Sym_n^+ using algorithm 3 of [10]. Finally, we estimate σ from the residuals of individual correlation matrices in the space tangent in Σ^* (see algorithm 1).

4 Testing pair-wise correlations statistics

The multivariate probabilistic model for correlations between regions exposed above enables us to define an average correlation matrix of a group, as well as the dispersion of the group in the covariance matrix space. Thus it can be used to test if a subject is different to a control group. However, to aid diagnosis, it is paramount to pin-point why such a subject may be different. In the tangent space, the parameters $d\Sigma_{i,j}^s$ of $\text{Vec}(\mathbf{d}\Sigma^s)$ are mutually independent. We can thus conduct univariate analysis on these parameters to test which significantly differs from the control group. However, the independence of the parameters is true only in the space tangent at the population average Σ^* , of which we only have an estimate $\widehat{\Sigma}^*$. Thus, to account for projection error, we resort to non-parametric sampling of the control population to define a null distribution for the parameters $d\Sigma_{i,j}^s$.

Specifically, we are interested in testing if a difference observed for a subject in one of the $d\Sigma_{i,j}^s$ can be explained by variation of the control population. As the control population is typically small, we generate the null distribution by leave one out: for each control subject, we generate surrogate control populations $\tilde{S}$ by bootstrap from the other control subjects and estimate the corresponding average covariance $\widetilde{\Sigma}^*$. We use $\widetilde{\Sigma}^*$ to project all the individual correlation matrices, including the left out subject, to compute $\widetilde{d\Sigma}_{i,j}^s$, and we do a one sample T test of the difference between $\widetilde{d\Sigma}_{i,j}^s$ for the left out subject with regards to the resampled control group $\tilde{S}$. We record the values of this T test as an estimate of

Algorithm 2 Coefficient-level tests

- 1: **Input:** individual time series for controls $\mathbf{X}^1 \dots \mathbf{X}^s$ and a patient $\mathbf{X}^k$, p-value p , number of bootstraps, m .
 - 2: **Output:** Pair-wise p-values $p_{i,j}$ controlling for the difference in $d\Sigma_{i,j}$ between the patient and the control group.
 - 3: Initialize $P_{i,j}^o \leftarrow$ empty lists, for $i, j \in \{1 \dots n\}, j < i$.
 - 4: **for** 1 **to** m **do**
 - 5: Choose a surrogate patient $\tilde{s} \in 1 \dots S$.
 - 6: Choose a subset $\tilde{S}$ of $\{1 \dots S\} \setminus \tilde{s}$ of S surrogate controls.
 - 7: Compute $\widetilde{\Sigma}^*$ and $\widetilde{\mathbf{d}\Sigma}^s$ for $s \in \tilde{S}$ using algorithm 1 on the surrogate controls.
 - 8: Compute $\widetilde{\mathbf{d}\Sigma}^s$ for $s = \tilde{s}$, using $\widetilde{\Sigma}^*$ and eqn 5.
 - 9: For all i, j , append to $P_{i,j}^o$ the T test comparing $\widetilde{\mathbf{d}\Sigma}_{i,j}^s$ for $s \in \tilde{S}$ and for $s = \tilde{s}$.
 - 10: **end for**
 - 11: Compute $\widehat{\Sigma}^*$ and $\widehat{\mathbf{d}\Sigma}^s$ for $s \in \tilde{S}$ using algorithm 1 on the complete control group.
 - 12: Compute $\widehat{\mathbf{d}\Sigma}^k$, using $\widehat{\Sigma}^*$ and eqn 5.
 - 13: For all i, j , compute $t_{i,j}$ the T test comparing $\widehat{\mathbf{d}\Sigma}_{i,j}^s$ for $s \in \tilde{S}$ and for $s = \tilde{s}$.
 - 14: $p_{i,j} = 1 - \text{quantile}(t_{i,j} \text{ in } P_{i,j}^o)$
-

the null distribution $P_{i,j}^o$ of the T test on the corresponding coefficient between the controls and a patient. Finally, we estimate the average covariance $\widehat{\Sigma}^*$ for the complete group of controls and, for each k patient to investigate, we perform a T test of the difference between $\widehat{\mathbf{d}\Sigma}_{i,j}^s$ for the patient and the control group. We use $P_{i,j}^o$ to associate a p-value to each coefficient per subject. We correct for multiple comparisons using Bonferroni correction: for each patient, $\frac{1}{2}n(n-1)$ tests are performed. The procedure is detailed in algorithm 2.

5 Algorithm evaluation on simulated data

Algorithm 2 relies on approximations of the exact problem for coefficient-level detection of differences. In order to quantify the performance of this detection, we study Receiver Operator Characteristic (ROC) on simulated data: we draw a population of control covariances using eq. (5) with the parameters of $\text{Vec}(\mathbf{d}\Sigma)$ normally distributed with deviation σ . For simulated patients, we add differences of amplitude $d\Sigma$ to a few coefficients (~ 20) of this variability noise. For Σ^* and σ , we use the parameters estimated on real data (section 6). We investigate the performance of algorithm 2 to recover these differences for a variety of parameters. We observe good recovery for $d\Sigma > \sigma$ (Fig 1), and find that the comparison in the tangent space (eq. 5) outperforms a comparison in $\mathbb{R}^{n \times n}$ (eq. 1).

6 Application to post-stroke connectivity reorganization

Standard clinical scores, such as the NIHSS, as well as fMRI studies can be used to assess the consequences of cerebral strokes, but they test specific cognitive functions and have little sensitivity to higher-order cognitive malfunctions.

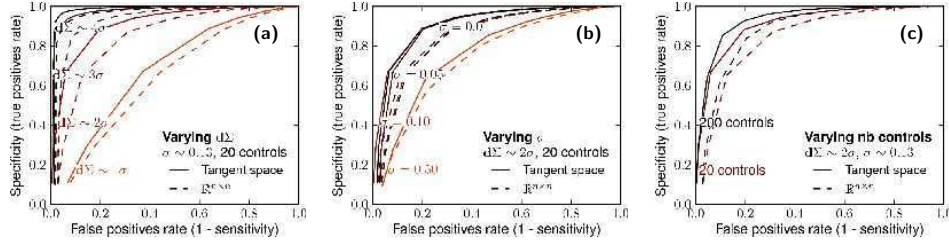


Fig. 1. ROC curves on data simulated according to the variability model given by eqn 5. **(a)** for different values of patient differences $d\Sigma$. **(b)** for different values of control variability σ . **(c)** for different number of controls.

Resting-state functional-connectivity is thus a valuable tool to study post-stroke reorganization. We apply our model to stroke patients.

Resting-state fMRI dataset After giving informed consent, ischemic-stroke patients, as well as age-matched healthy controls, underwent MRI scanning. Subjects with existing neurology, psychiatry, or vascular pathologies were excluded from the study. 10 patients and 20 controls were scanned during a resting-state task: subjects were given no other task than to stay awake but keep their eyes closed. 2 sessions of 10 minutes of fMRI data were acquired on a Siemens 3T Trio scanner (245 EPI volumes, TR=2.46s, 41 slices interlaced, isotropic 3 mm voxels). After slice-timing, motion correction, and inter-subject normalization using SPM5, 33 ROIs were defined in the main resting-state networks by intersecting a segmentation of the gray matter with correlation maps from seeds selected from the literature. For each subject, the BOLD time series corresponding to the regions were extracted and orthogonalized with respect to confound time series: time courses of the white matter and the cerebro-spinal fluid, and movement regressors estimated by the motion-correction algorithm. Covariance modeling was performed on the resulting 33 time series.

Separating patients from controls with the matrix-variate covariance model. To measure the discriminative power of the matrix-variate model introduced in section 3, we test the likelihood of patient data in a model learned on controls. Specifically, we evaluate by *leave one out* the likelihood of each control in the model learned on the other controls. We compare this value to the average likelihood of patients in the 20 models obtained by *leave one out*. We perform this comparison both using the group model isotropic on the tangent space (eq. 5), and the group model isotropic in $\mathbb{R}^{n \times n}$ (eq. 1). We find that the model in the tangent space separates better patients from controls (Fig 2).

Detected connection differences We apply algorithm 2 to detect the significant coefficient-level differences for each subject. We compare to a similar univariate procedure applied to the parametrization in $\mathbb{R}^{n \times n}$ given by eq. (1), rather than the tangent space. We find that coefficient-level analysis detects more differences between ROI pairs when applied on the tangent-space parametrization (Fig 2c).

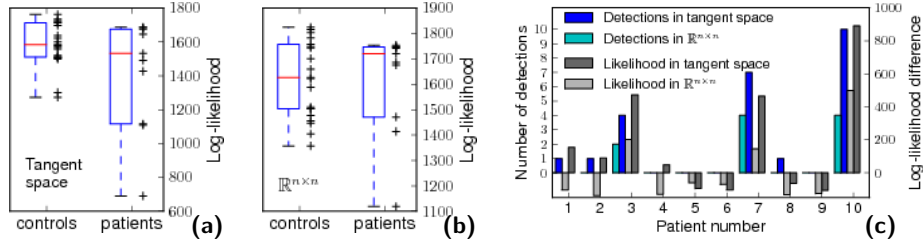


Fig. 2. (a) Likelihood of the controls and the patients in the model parametrized in the tangent space. (b) Likelihood of the controls and the patients in the model parametrized in $\mathbb{R}^{n \times n}$. (c) Number of coefficients detected as significantly different from the control group per patient, for the model parametrized in the tangent space, as well as in $\mathbb{R}^{n \times n}$.

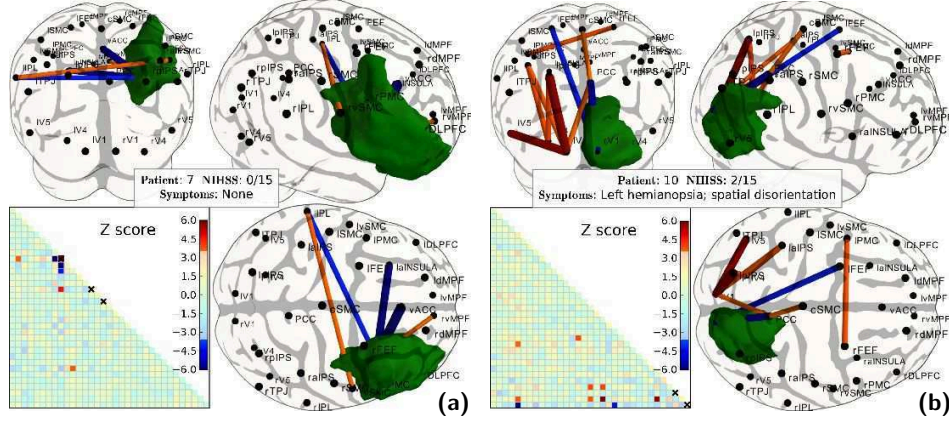


Fig. 3. Significant differences on two patients ($p < 0.05$ uncorrected), represented as connections between regions: increased connectivity appears in red, and decreased in blue. The lesion, manually segmented from anatomical images, is represented in green. ROIs fully covered by a lesion are marked with a black cross on the correlation matrix.

7 Discussion

Interpretation of the tangent space Projecting on the space tangent to the group mean corresponds to applying a whitening matrix $\Sigma^{\star - \frac{1}{2}}$ learned on the group (eq. 5) that converts the Gaussian process described by the group covariance to an independent and identically distributed (iid) process. In other words, the *coloring* of the time series common to the group is canceled out to compare subjects on iid coefficients on the correlation matrix.

Probing neurological processes For certain subjects, both procedures fail to detect a single connection that makes a significant difference. Indeed, the variability of resting-state activity in the control group induces some variability in the projection to the tangent space. For patients with small lesions, this variability is

larger than the univariate differences. On the other hand, for patients with important lesions, the functional connectivity analysis reveals profound differences in the correlation structure that reflect functional reorganization. Some express a direct consequence of the lesion, for example when the gray matter in one of two ROIs has been damaged by the lesion, as can be seen on Fig 3a. Others reflect functional reorganization. For instance, patient 10 has a right visual cortex damaged by a focal lesion, but the analysis shows increased connectivity in his left visual cortex (Fig 3b). Functional connectivity analysis thus reveals modifications that go beyond the direct anatomical consequences of the lesion.

8 Conclusion

We have presented a matrix-variate probabilistic model for covariances, and have shown that it can be expressed as a random effect model on a particular parametrization of the covariance matrix. The ability to draw conclusions on the connectivity between pairs of regions is important because it is a natural representation of the problem. We applied this model to the comparison of functional brain connectivity between subjects. We were able to detect significant differences in functional connectivity between a single stroke patient and 20 controls. A controlled detection of network-wide functional-connectivity differences between subjects opens the door to new markers of brain diseases as well as new insights in neuroscience, as functional connectivity can probe phenomena that are challenging to access via stimuli-driven studies.

References

1. M. Greicius: Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Current opinion in neurology* **21** (2008) 424
2. A. Vanhaudenhuyse, et al. : Default network connectivity reflects level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* **133** (2010) 161
3. D. Fair, et al. : Development of distinct control networks through segregation and integration. *PNAS* **104** (2007) 13507
4. L. Uddin and V. Menon: The anterior insula in autism: Under-connected and under-examined. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **33** (2009) 1198–1203
5. J. Sato, et al. : An fMRI normative database for connectivity networks using one-class support vector machines. *Human brain mapping* **30** (2008) 1068
6. M. Rocca, et al. : Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. *Neurology* **69** (2007) 2136
7. C. Lenglet, et al. : Statistics on the manifold of multivariate normal distributions: Theory and application to diffusion tensor MRI processing. *Journal of Mathematical Imaging and Vision* **25** (2006) 423–444
8. X. Pennec, P. Fillard, and N. Ayache: A Riemannian framework for tensor computing. *International Journal of Computer Vision* **66** (2006) 41–66
9. O. Ledoit and M. Wolf: A well-conditioned estimator for large-dimensional covariance matrices. *J. Multivar. Anal.* **88** (2004) 365–411
10. P. Fletcher and S. Joshi: Riemannian geometry for the statistical analysis of diffusion tensor data. *Signal Processing* **87** (2007) 250–262

Annexe 6 :

`Resting state functional MRI: a biomarker of recovery instroke patients »

Baronnet F, Samson Y, Varoquaux G, Gaudron M, Vargas P, Rosso C, Sadaghiani S, Kleinschmidt A

Submitted in Annals of Neurology, rejected

Submitted in Stroke, under review

Resting state functional MRI: a biomarker of recovery in stroke patients

Journal:	<i>Annals of Neurology</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Baronnet-Chauvet, Flore; INSERM CEA Cognitive Neuroimaging Unit; Hopital Pitie-Salpetriere, Stroke Center; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, CENIR; Universite Paris-Sorbonne, Universite Pierre et Marie Curie Samson, Yves; Hopital Pitie-Salpetriere, Stroke Center; Universite Paris-Sorbonne, Universite Pierre et Marie Curie; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, COGIMAGE Varoquaux, Gael; INSERM CEA Cognitive Neuroimaging Unit; Inria, Equipe PARIETAL; Laboratoire de neuroimagerie assistée par ordinateur Gaudron, Marie; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, CENIR; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, COGIMAGE Vargas, Patricia; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, CENIR; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, COGIMAGE Rosso, Charlotte; Hopital Pitie-Salpetriere, Stroke Center; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, CENIR; Institut du cerveau et de la moelle epiniere, Control of normal and abnormal movement team Sadaghiani, Sepideh; INSERM CEA Cognitive Neuroimaging Unit Kleinschmidt, Andreas; INSERM CEA Cognitive Neuroimaging Unit; Hopitaux Universitaires de Geneve, Service de Neurologie
Keywords:	stroke, resting-state fMRI, disability
Domain:	Neuroscience

SCHOLARONE™
Manuscripts

Research Article

Title : Resting state functional MRI: a biomarker of recovery in stroke patients

Running head title: rest-connectivity and post-stroke disability

Baronnet-Chauvet Flore, MD (1), (2), (3), (4); Samson Yves, MD (2), (4), (7) ; Varoquaux Gaël, PHD (1), (5), (6) ; Gaudron Marie, MD (3), (7) ; Vargas Patricia, PHD (3), (7); Rosso Charlotte, MD, PHD (2), (3), (8); Sadaghiani Sepideh, PHD (1) ; Kleinschmidt Andreas, MD, PHD (1), (9)

1. Laboratoire de Neuroimagerie cognitive, Inserm, U992, LCOGN, Neurospin, CEA, F-91191 Gif-sur-Yvette, France
2. AP-HP, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France
3. CENIR, ICM, CRICM, UPMC, Inserm UMR 975, CNRS 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France
4. Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, France
5. Equipe PARIETAL, INRIA, Saclay, France
6. Laboratoire de neuroimagerie assistée par ordinateur, LNAO, Neurospin, CEA, F-91191 Gif-sur-Yvette, France
7. COGIMAGE, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UPMC Paris 6, Inserm, U975, CNRS, UMR 7225, F-75013 Paris, France
8. Control of normal and abnormal movement team, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UPMC Paris 6, Inserm, U975, CNRS, UMR 7225, F-75013 Paris, France
9. Service de neurologie, Département des Neurosciences cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, CH-1211, Genève, Suisse

Corresponding author: BARONNET-CHAUVET Flore, MD

Corresponding author's address: Service des Urgences cérébrovasculaires, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 PARIS, FRANCE

Corresponding author's phone and fax: 33-(0)1-42-16-34-75 / 33-(0)1-42-16-18-39

Corresponding author's e-mail address: flore.baronnet.chauvet@gmail.com

Number of characters in title: 62

Number of characters in running-head title: 41

Number of words in abstract: 237

Number of words in main text: 3595

Number of figures: 5

Number of tables: 2

Acknowledgement statement (including conflict of interest and funding sources):

This work was initially funding by ADREC-ICM and then received a project grant by the Fondation pour la Recherche Médicale [project Dynamic Diaschisis DEQ20100318254].

Key words: *fMRI, resting-state, brain networks, stroke, cerebrovascular disease, disability,*

Abstract

Objective: Resting-state functional MRI is increasingly used to investigate brain networks in stroke patients. Most studies focused on motor, attentional and language deficits. Here we investigate the relationships between global post-stroke disability and functional connectivity of the major cortical networks in subacute ischemic stroke patients.

Methods: We studied 50 patients with first-ever unilateral hemispheric stroke (29 men, 22 left strokes, 57 ± 14 years) with a median post-stroke delay of 4.5 weeks (inter-quartiles 3-12). Seven cortical networks were characterized with a seed-based approach in 75 healthy volunteers (27 men, 55 ± 15 years). For each network, we distinguished inter-hemispheric, ipsi- and contra-lesional functional connectivity.

Results: The 22 patients without disability (modified Rankin's scale 0-1) had normal functional connectivity in all networks whereas the 28 disabled patients had widespread and bilateral decreases in functional connectivity explaining 22 % of the variance. Besides disability, only age and infarct volumes were significant explaining 10 and 3 % of the variance, respectively. Analyzing infarct topography we found that even large infarcts in the right fronto-temporo-parietal area are compatible with excellent recovery and normal functional connectivity, whereas deep periventricular white matter infarctions are associated with persistent disability and decreased functional connectivity. Secondary analyses showed that abnormalities mainly differentiate no disability from mild disability and may predominate in default-mode and top-down control networks.

Interpretation: Widespread and bilateral alterations in cortical connectivity occur in disabled subacute stroke patients, whereas normal indicate excellent global outcome.

INTRODUCTION

Resting state functional MRI measures spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent oscillations, which are synchronized in topographically distinct and functionally relevant brain networks. The motor network was the first to be identified 20 years ago¹, rapidly followed by a series of other resting-state networks (RSN), which strongly overlap with networks activated by task performance². This “functional connectivity” is a growing field of research in the normal and pathological brain and is considered a promising imaging method to study stroke recovery^{3–6}. It has been proposed that stroke impairs behavioral functions because it disrupts communications in distributed brain networks and that the degree of initial disorganization and the dynamic reorganization over time may determine the degree of acute impairment and of subsequent post stroke recovery³. Pioneering reports^{7,8} focused on neglect and motor deficit : neglect has been related to changes in attentional networks and motor deficit to changes in motor network. These alterations of motor networks have since been widely confirmed^{9–15}. In both domains inter-hemispheric connectivity changes appear to be more relevant than intra-hemispheric changes (reviewed for example in ^{4–6}). Some other studies have focused on aphasia ¹⁶ and depression ^{17,18}. In a different line, Gratton et al.¹⁹ assessed whole-brain network structure in 35 patients with focal lesions including 25 stroke patients, and found that “focal brain damage can have a widespread non local impact on brain network organization when there is damage to regions important for the communication between networks”.

Here we compared resting-state functional connectivity (rs-FC) of 7 large cortical networks in 75 controls and 50 patients with subacute supra-tentorial ischemic stroke representative of the clinical practice of our stroke center. We investigated the relationship of rs-FC alterations and the degree of disability assessed by the modified Rankin's scale (mRS). The mRS is the standard outcome criterion of current stroke therapeutic trials²⁰. Patients with mRS of 0-1 are not disabled and able to resume all previous activities including work, mRS 2 patients have mild disability and mRS 3-5 patients increasing levels of moderate to severe disability. The degree of disability is well correlated with the sum of classical stroke symptoms dominated by motor, language, visual and attentional deficits. However, many experienced stroke experts concord to believe that the ecologically important difference between mRS 0-1 and mRS 2 outcome is often explained by more subtle neuropsychological and neurobehavioral alterations than by neurological differences captured in standard scales. These neuropsychological and neurobehavioral alterations are not easily explained by the classical localization approach but may be related to more diffuse cortical network disorganization.

MATERIALS & METHODS

Participants

We recruited fifty first ever unilateral hemispheric ischemic stroke patients from the Stroke Unit at the Pitié-Salpêtrière University Hospital (Paris, France). Exclusion criteria were: < 18 and > 85 old patients, diseases compromising short term life expectancy, prior psychiatric or neurological disease including previous stroke, prior disability as defined by mRS of 2 and more, periventricular white matter disease grade 3 on the classification of Fazekas et al²¹ or persisting high-grade stenosis of brain-supplying cervical arteries (some patients underwent endarterectomy prior to fMRI). Mean age was 57 +/- 14 years (median 59.5, IQR 46-69, range 25 to 84) and 28 patients were males. 22 patients had left hemispheric stroke. Mean initial score on the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) was 9.6 +/- 6.2 (median 8.5, IQR 4.75-15, range 2 to 25). Imaging for the purpose of this study was performed 7.6 +/- 8 weeks (median 4.5, IQR 3-12) post stroke onset. The day of fMRI, patients underwent a neurological exam and were rated according to the NIHSS and mRS. Based on the mRS, the 50 patients were sorted according to disability into a non-disabled (mRS 0-1, n=22) and a disabled group (mRS ≥2, n=28). The two patients groups did not differ in age (p=0.948), gender (p=0.196), microangiopathy (p=0.54), or infarct laterality (p=0.669). As expected, initial NIHSS was higher in the disabled group (mRS 2-5 group: 12.8 +/- 5.9, median 14, IQR 7.25-17 vs mRS 0-1 group: 5.7 +/- 4.2, median 5, IQR 2.75-7.5; p<0.001) as NIHSS on fMRI day (mRS 2-5 group: 7.3 +/- 5.5, median 7.5, IQR 2-11 versus mRS 0-1 group: 0.6 +/- 0.8, median 0, IQR 0-1 ; p<0.001). Note however that the day of fMRI that NIHSS score was below 3 in all non-disabled patients and in 32% (n=9) of the disabled patients. For a complete description of each patient see table 1.

We also included 75 healthy controls with identical exclusion criteria and similar age (55 +/- 15 years, range 21 to 81, 27 males).

All participants or proxy (in case of aphasia) provided written informed consent and the study was approved by the local Ethics Committee.

Image Acquisition

For every participant, two resting-state fMRI sessions of 7 minutes each were acquired on a 3 T MRI scanner (Siemens TIM Trio, Erlangen, Germany) of the CENIR facility (www.cenir.org) using an echo-planar imaging (EPI) sequence (173 volumes of 41 axial slices, TR 2.46 s, TE 30ms, voxel size 3x3x3 mm³). Participants were instructed to keep their eyes closed and to avoid moving or falling asleep. Structural imaging involved a T1-weighted MP-RAGE (TR 2.3 s, TE 4.18 ms) and a T2-FLAIR weighted sequence (TR 9.5 s, TE 103 ms, voxel size 0.9x0.9x3 mm³).

Image preprocessing

The first three volumes of each functional imaging dataset were discarded, leaving 170 volumes for further analysis. Volumes with exceedingly large signal differences compared to preceding and following volumes were labeled as corrupted. Specifically, the threshold was set to the 95th percentile of the study group norm of scan-to-scan differences, hence rejecting 5% of the volumes across all sessions.

Functional images were slice-time and motion corrected using a 4D realignment procedure implemented in nipy²². To spatially normalize images into a common space suitable for all participants, including stroke patients, a template was learned on the full database using the DARTEL algorithm²³ implemented in SPM8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The template-learning algorithm was applied to the EPI volumes since they are less sensitive to signal alterations from stroke. Finally, the resulting template was normalized to standard space with a rigid-body transform (SPM8).

Image analysis

Network definition: We used a two-step seed-based analysis to identify 7 large resting-state networks (RSNs): the default mode, fronto-temporal, ventral and dorsal fronto-parietal, cingulo-insular, motor and visual networks. We first used literature coordinates (Fox et al., 2005, 2006; Dosenbach et al., 2007; Seeley et al., 2007; Shirer et al., 2012) to generate in the first 20 control participants a group-level connectivity map (computed with spm5 software) for each RSN. For each RSN, 4 to 6 regions of interest (ROIs) were defined using the peaks of the corresponding connectivity maps. Minor adjustments yielding a minimum distance of 3 voxels between any two ROIs ensured that neighboring ROIs had no overlap. This procedure resulted in a set of 36 ROIs (18 ROIs per hemisphere, see table 2 and Fig 4).

Infarct volume and location: the infarct volume was calculated by manual segmentation on the FLAIR images. The resulting lesion mask and T1, T2/FLAIR images were coregistered to the EPI images using SPM8. We determined in each patient which ROIs overlapped with the infarction.

Signal extraction and computation of correlations: For each subject, a 1 mm dilation of the individual gray matter probability map (resulting from SPM8 segmentation) was performed to account for coregistration errors. The signal was extracted for each ROI (mean time course of voxels weighted according to the individual gray matter probability map). As potential confounds, signal time courses extracted from the white matter and the cerebrospinal fluid compartment as well as the 6 estimated motion covariates were regressed out of the ROI signal time courses. Finally, the correlation matrix between the resulting signals was computed, corresponding to Pearson's correlation coefficients for every pair of ROIs. The coefficients were Fisher transformed and then used in subsequent analysis.

Definition of connectivity terms and statistical analysis: In each RSN, as proposed by Carter et al.⁸, we defined three types of average functional connectivity: inter-hemispheric between homologous ROIs (inter-FC), ipsilesional intra-hemispheric (ipsi-FC) and contralesional intra-hemispheric FC (contra-FC).

We first performed a repeated measure ANCOVA in controls using networks (the 7 RSNs) and connectivity type (inter-FC, left-FC and right-FC) as intra-subject variables. Age and movement, as potential confounding, were used as inter-subject covariates. Post-hoc analyses were Bonferroni corrected. Because of the differences in the right and left hemisphere normal connectivity, we defined in controls pseudo-ipsilesional and -contralesional hemisphere matching the ratio of left and right infarcts in patients.

The three groups (controls, non-disabled and disabled patients) were compared by a repeated measures ANCOVA analysis using networks (the 7 RSNs) and connectivity type (inter-FC, ipsi-FC and contra-FC) as intra-subject variables. The potential confounding inter-subject covariates were age, movement, delay from stroke, infarct volume and number of infarcted ROIs. As an attempt to further minimize the impact of direct cortical damage to the networks we run an ANCOVA in the two patient groups after excluding the patients with more than 3 damaged ROIs.

RESULTS

Resting-state networks in controls

The networks were similar to those described in the literature and are shown in Fig 1a. The color coded correlation matrix of the 36 ROIs with hot and cold colors corresponding to positive and negative correlations can be seen in Fig 2A. The seven RSNs were easily identifiable by higher correlations within the networks than outside. The default mode network tended to be anti-correlated with the other networks. Note that some degree of correlation was visible between the dorsal and ventral fronto-parietal networks and between the cingulo-insular and the motor network. As shown in Fig 1B, a higher degree of connectivity was observed in the default mode network. In all networks, inter-hemispheric FC was higher than intra-hemispheric FC. Significant left/right asymmetry was observed in fronto-temporal (left > right) and cingulo-insular (right > left) networks ($p < 0.001$). Among the covariates (age, gender, side, movement) only age was significant ($p = 0.006$) explaining 10 % of the variance of the data set.

Resting-state networks in patients

The correlation matrix (Fig 2) suggests that rs-FC was preserved in the non-disabled group and globally altered in the disabled group. The ANCOVA showed a significant group effect ($p < 0.001$), which explained 22 % of the variance. The post hoc analysis showed that rs-FC was normal in the non-disabled group and decreased in the disabled group (Fig 3). The decrease concerned all networks since the network*group interaction was not significant ($p = 0.35$). A non-significant trend ($p = 0.10$) was observed for the connectivity type*group interaction and the network*connectivity type*group interaction was significant ($p = 0.03$). The post-hoc analysis showed that in the disabled group the inter-hemispheric FC decrease was significant in all networks, the ipsi-lesional FC decrease in all but the visual network, and the contra-lesional FC decrease in the cingulo-insular network (Fig 3). Note that the findings were corrected from putative confounding factors included as covariates in the ANCOVA model: head movements during scan (which may differ in patients and controls), age, delay since stroke, number of damaged ROI, and volume of the infarction. Only two of these covariates independently contributed to the model in addition to the disability effect: age, which explained 10.2 % of the variance ($p < 0.001$) and the volume of infarction, which explained 3.2 % of the variance ($p = 0.03$). The other covariates were not significant, each of them explaining 1 % or less of the variance. The delay since stroke onset did not contribute to the variance (0.3 %, $p = 0.54$).

Impact of the level of disability: we performed a secondary analysis on the impact of the level of disability, by running an ANCOVA in the patients sorted in 3 groups: no disability (mRS 0-1), mild disability (mRS 2), and moderate/severe disability (mRS 3-5). The disability effect was again highly significant explaining 44.8 % of the variance ($p < 0.0001$)

and age was the only significant covariate explaining 9.6 % of the variance ($p=0.04$). The disability*network and disability*connectivity type interactions were not significant. Importantly, the connectivity was similarly decreased in mRS 3-5 and mRS 2 patients with adjusted mean values (95 % CI) of 0.247 (0.217-0.277) and 0.268 (0.228-0.307) as compared to 0.367 (0.341-0.393) in mRS 0-1 patients ($p<0.001$). In other words, the widespread decrease in rs-FC rather distinguishes non-disability (mRS 0-1) from mild disability (mRS 2) than mild from moderate-severe disability (mRS 3-5).

Impact of ischemic damage: The variability of infarcts is an unavoidable issue in the interpretation of rs-FC studies performed in stroke patients. We addressed this issue in the principal analysis by introducing as covariates the volume of the infarct and the number of damaged ROIs, which are the cortical nodes of the studied networks. As an attempt to further minimize the impact of direct damage, we performed a secondary analysis in the patients with less than 4 ROIs (10%) overlapping with the infarct. The disability effect was still highly significant ($p<0.0001$) explaining 51 % of the variance. The only covariate which was independently significant was age ($p=0.02$) explaining 17 % of the variance. The group*FC type interaction was not significant ($p=0.88$) but the group*network interaction was significant ($p=0.01$). Post-hoc analysis showed that the group effect was significant in the cingulo-insular ($p<0.001$), default mode ($p<0.001$), ventral ($p=0.01$) and dorsal ($p=0.01$) fronto-parietal networks, but not in the motor ($p=0.06$), visual ($p=0.11$), and fronto-temporal ($p=0.28$) networks.

Infarct volume and topography: The size and the site of the infarcts differed in both groups of patients. The infarct volume was considerably smaller in the non-disabled (median: 2 ml, IQR 1-9) than in the disabled group (median: 66 ml, IQR 11-105 $p < 0.0001$). Despite this marked difference, there was a large overlap between both groups: 4 non-disabled patients had infarct volumes > 20 ml, whereas 11 disabled patients had infarcts < 20 ml. When the analysis was restricted to the patients with < 4 lesioned ROIs the difference between both groups was smaller but remained significant: median 2 ml (1-6.5) vs. 11 ml (4.2-15.2) $p=0.04$.

The topography of the infarcts also differed in both groups. In the non-disabled group (Fig 4A), the overlap map of the 22 infarcts was asymmetrical covering a large fronto-temporo-parietal area in the right hemisphere and a much smaller area in the left hemisphere. These areas mainly emerged from the juxtaposition of small infarcts with little overlap between infarcts. The maximal zone of overlap is the small green area of the figure, which is the overlap of only 6 infarcts. In this group a single patient with a large right frontal infarct (60 ml) had more than 3 infarcted ROI. Excluding this patient did not markedly alter the pattern of the overlap map (compare Fig 4B to Fig 4A).

In the disabled group (Fig 5A), the overlap map covered most of both hemispheres. Purple labeling corresponds to areas infarcted in one or two patients, and the yellow red areas to the

most frequently infarcted areas. Fifteen of the 28 patients had more than 3 infarcted ROIs. All had very large infarcts (median: 104 ml IQR: 69-119). When these patients were excluded, the pattern of the overlap map was dramatically modified. Most of remaining infarcts clustered at the level of the internal capsule, the peri-ventricular white matter and corona radiata (compare Fig 5B to Fig 5A).

For Peer Review

DISCUSSION

The 50 recruited patients were representative of those hospitalized for an acute hemispheric ischemic stroke in our stroke unit. They were studied after the acute stage during the initial functional recovery period, mainly between 3-12 weeks post-stroke. The main finding was that resting-state fMRI dramatically differentiates the group of patients who recover without disability (mRS 0-1) from those who were still disabled (mRS >1). Beside the disability effect, which explained 22 % of the variance, only age and volume of the infarcts were significant covariates respectively explaining 10 and 3 % of the variance. The other covariates, including post-stroke delay were not significant and did not contribute to more than 1 % of the variance of the data-set.

Non-disabled patients:

The patients without disability (mRS 0-1) had remarkably normal rs-FC in the seven cortical networks (Fig 3). This first shows that hemodynamically based measurements of rs-FC were not altered by disturbed neurovascular coupling in our patient samples in subacute stroke (see Dijkhuizen et al²⁹ for review). Of note, we excluded patients with hemodynamically relevant occlusive disease of the major cervical blood-supplying arteries and severe leucoaraiosis. Second, this indicates that lack of remote functional effect on the intact brain is a sign of excellent recovery from stroke, thus confirming a 25 year old observation that stroke patients were always asymptomatic if the structural damage was not associated with *remote* metabolic abnormalities on FDG rest PET scan³⁰. Third, in the non-disabled group of patients most of the infarcts were as expected very small (15 out 22 were < 5 ml). However two large infarcts (56 and 60 ml) occurred in the right hemisphere and a 24 ml infarct occurred in the left hemisphere. The localization of the infarcts was of interest. In the right hemisphere, the infarcts clustered in a large fronto-temporo-parietal area (Fig 4). This area is often described in classical neurology as a “silent” area. In the left hemisphere, the infarcts also tended to cluster in an insulo-temporo-parietal area, which was however smaller than in the right hemisphere. Since the network brain organization was preserved in these patients, these areas may correspond to “connector free” regions. Connectors, or “brain hubs”³¹, are brain regions important for communication between subnetworks and their focal damage causes disruption of network organization throughout the brain^{19,32}.

Disabled patients:

The patients with disability (mRS 2-5) had a widespread and bilateral decrease in rs-FC, without disability*network or disability*FC type significant interactions. The post hoc analysis suggested that the alterations predominate on the inter-hemispheric and ipsi-lesional FC but significant alterations also occurred in the contralesional cingulo-opercular network (Fig 3). The importance of inter-hemispheric FC alterations is a consistent finding in stroke patients^{4-6,8}. As stated earlier, widespread and bilateral rs-FC alterations had already been

described after focal brain lesions¹⁹, but to our knowledge the link between global rs-FC changes and post stroke disability is a new finding. Furthermore the FC changes distinguish mRS 0-1 score (no disability) from mRS 2 (mild disability) but not mRS 2 from mRS 3-5 (moderate severe disability). The difference between non-disabled patients who are able to resume all previous activity including work and mildly disabled patients may result from subtle cognitive and neurobehavioral changes underpinned by widespread rs-FC abnormalities. In line, Corbetta et al³³ found in a large series of stroke patients that verbal and spatial memory deficits were not explainable by lesion location and suggested that those “unlocalizable” deficits may result from rs-FC interregional dysfunction. In the analysis restricted to the patients with little or no damage to the networks nodes, which excluded the patients with the largest infarcts and the most severe neurological impairments, the disability*network interaction was significant ($p = 0.01$). Network dysfunction was more marked in the default mode, cingulo-insular and fronto-parietal than in the motor, visual and fronto-temporal networks. Altered rs-FC in the default mode network has been described in stroke patients and related to anxiety, emotional control, episodic memory and cognitive dysfunctions^{17,18,34}. It is our clinical impression that mRS 0-1 patients differ more from mRS 2 patients by subtle neurocognitive and behavioral changes than by the degree of the residual “focal” neurological symptoms. Ischemic lesions in this subgroup of patients, mostly clustered in the deep hemispheric white matter (Fig4) where multiple projections and association long range fiber tracts are crossing and converging. Interestingly, theoretical studies have shown that complex brain networks are even more vulnerable to lesions of intermodule edges (connections) than to “connectors” lesions³⁵.

We did not find rs-FC differences between mildly and more severely disabled patients but this may simply reflect lack of statistical power. Alternatively, the differences between mild and moderate/severe disability may be less related to widespread functional alterations than to structural and/or local functional damage since they are mainly due to the severity of motor and language symptoms, which are themselves more correlated to focal structural damage than other cognitive deficits³³.

Other factors:

Beside the disability effect, which explained 22 % of the variance in the main analysis and up to 51 % in the analyses restricted to the patients, we found an age effect explaining 10 to 17 % of the variance in the different analyses. This is in agreement with the literature (for review see Ferreira et al³⁶).

The volume of the infarct was *a priori* considered as an important potential confound of the results but explained only 3 % of the variance. This may reflect the fact that as noted above, large infarcts may occur in apparently “connector free” regions whereas small subcortical

infarcts at “strategic” locations may alter brain network organization by interrupting multiple long range connections^{33,37,38}.

The delay between stroke and imaging explained less than 0.5% of the variance and did not achieve statistical significance. This is at first sight surprising since longitudinal changes in rs-FC in stroke patients have been repetitively reported in many studies^{7,9,13,39,40}. Longitudinal changes may have been masked in this cross-sectional study by the heterogeneous time course of recovery across patients. This would suggest that there is a “brain time” of functional recovery (probably mainly driven by the initial severity) just as there is a “brain time” of acute ischemia.

In summary, this study suggests that normal rs-FC may be a biomarker of excellent recovery in stroke patients and that bilateral and widespread alterations of brain network organization perhaps especially in top-down control and default mode networks may underlie the ecologically dramatic difference between excellent recovery and mild disability.

AUTHORS CONTRIBUTION AND CONFLICT OF INTEREST

All authors listed have contributed sufficiently to the project to be included as authors: please find their contribution: FBC: design of the study, investigator of the study, data collection, data treatment, statistical analysis, writing of the manuscript; YS: design of the study, investigator of the study, writing of the manuscript; GV: methodological support, data treatment; MG: investigator of the study, data collection; PV: data collection; CR: design of the study, investigator of the study, data collection; SS: methodological support, data treatment; AK: design of the study, methodological support, writing of the manuscript.

All those who are qualified to be authors are listed.

They have reviewed and approved the contents of the manuscript.

No conflict of interest, financial or other, have been reported.

BIBLIOGRAPHY

1. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34(4):537–541.
2. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8(9):700–11.
3. Carter AR, Shulman GL, Corbetta M. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? [*Neuroimage* 2012;62(4):2271–80.
4. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet. Neurol.* 2014;13(2):206–16.
5. Ovadia-Caro S, Margulies DS, Villringer a. The Value of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging in Stroke. *Stroke* 2014;2818–2824.
6. Thiel A, Vahdat S. Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke.* 2015;46(1):296–301.
7. He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron* 2007;53(6):905–18.
8. Carter AR, Astafiev S V, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann. Neurol.* 2010;67(3):365–75.
9. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133(Pt 4):1224–38.
10. Van Meer MP a, van der Marel K, Wang K, et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *J. Neurosci.* 2010;30(11):3964–72.
11. Park C, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity during Motor Recovery After Stroke. *Stroke* 2011;42:1357–1362.
12. Carter AR, Patel KR, Astafiev S V, et al. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 2012;26(1):1–19.
13. Golestani A-M, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabil. Neural Repair* 2013;27(2):153–63.
14. Jung T-D, Kim J-Y, Seo J-H, et al. Combined information from resting-state functional connectivity and passive movements with functional magnetic resonance imaging

differentiates fast late-onset motor recovery from progressive recovery in hemiplegic stroke patients: a pilot study. *J. Rehabil. Med.* 2013;45(6):546–52.

15. Zhang J, Meng L, Qin W, et al. Structural damage and functional reorganization in Ipsilesional M1 in well-recovered patients with subcortical stroke. *Stroke* 2014;45(3):788–793.
16. New AB, Robin DA, Parkinson AL, et al. Altered resting-state network connectivity in stroke patients with and without apraxia of speech. *NeuroImage. Clin.* 2015;8:429–39.
17. Lassalle-Lagadec S, Sibon I, Diharreguy B, et al. Subacute Default Mode Network Dysfunction in the Prediction of Post-Stroke Depression Severity. *Radiology* 2012;264(1):218–224.
18. Zhang P, Xu Q, Dai J, et al. Dysfunction of Affective Network in Post Ischemic Stroke Depression: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:1–7.
19. Gratton C, Nomura EM, Pérez F, D'Esposito M. Focal Brain Lesions to Critical Locations Cause Widespread Disruption of the Modular Organization of the Brain. *J. Cogn. Neurosci.* 2012;24(6):1275–1285.
20. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091–6.
21. Fazekas F, Chawluk JB, Zimmerma A, June M. MR Signal Abnormalities at 1 . 5 T in Alzheimer ' s Dementia and Normal Aging deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987;149(August):351–356.
22. Roche A. A Four-Dimensional Registration Algorithm With Application to Joint Correction of Motion and Slice Timing in fMRI. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011;30(8):1546–1554.
23. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95 – 113.
24. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102(27):9673–8.
25. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103(26):10046–51.
26. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 2007;27(9):2349–56.

27. Dosenbach NUF, Fair D a, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007;104(26):11073–8.
28. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, et al. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb. Cortex* 2012;22(1):158–65.
29. Dijkhuizen RM, Zaharchuk G, Otte WM. Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2014;27(6):637–643.
30. Metter EJ. Brain-behavior relationships in aphasia studied by positron emission tomography. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991;620:153–64.
31. Power JD, Schlaggar BL, Petersen SE. Studying brain organization via spontaneous fMRI signal. *Neuron* 2014;84(4):681–96. t
32. He BJ, Raichle ME. The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2009;13(7):302–9.
33. Corbetta M, Ramsey L, Callejas A, et al. Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke. *Neuron* 2015;85(5):927–41.
34. Tuladhar AM, Snaphaan L, Shumskaya E, et al. Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients. *PLoS One* 2013;8(6)
35. He Y, Wang J, Wang L, et al. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One* 2009;4(4):e5226.
36. Ferreira LK, Busatto GF. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013;37(3):384–400.
37. Baldassarre A, Ramsey L, Hacker CL, et al. Large-scale changes in network interactions as a physiological signature of spatial neglect. *Brain* 2014;137(Pt 12):3267–83.
38. Rosso C, Samson Y. The ischemic penumbra: the location rather than the volume of recovery determines outcome. *Curr. Opin. Neurol.* 2014;27(1):35–41.
39. Park C, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke.* 2011;42(5):1357–1362.
40. Ovadia-Caro S, Villringer K, Fiebach J, et al. Longitudinal effects of lesions on functional networks after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013;33(8):1279–85.

LEGENDS

Figure 1 : Healthy controls resting-state networks

Fig 1A illustrates the connectivity maps of the 7 studied resting-state networks. For the purpose of this study, a set of 36 ROIs was defined from the connectivity peaks of each map. Pearson's correlation coefficients were then computed for each pairs of ROIs.

Fig 1B resumes the 3 types of rs-FC (inter-hemispheric, left and right intra-hemispheric FC) for the 7 RSN of the 75 healthy controls. Interhemispheric FC was stronger than intra-hemispheric FC ($p < 0.001$). The only two asymmetrical RSNs were FTN (left FC stronger than right FC, $p < 0.001$) and CIN (right FC stronger than left FC, $p < 0.001$).

DMN: default mode network, FTN: fronto-temporal network, DFPN and VFPN: dorsal and ventral fronto-parietal networks, CIN: cingulo-insular network, MN: motor network and VN: visual network.

Figure 2: Mean correlations matrices of the 3 groups

Figure 2 illustrates the mean Fisher transform of the Person's correlation coefficients between all pairs of ROIs for the 3 studied groups. The within-networks FC was very similar between the 75 healthy controls (A) and the 22 not-disabled patients (B), but decreased in the 28 disabled patients (C).

Figure 3: Details of the relationship between disability and FC of the 7 RSNs according to the connectivity type

Fig 3 illustrates the widespread decrease of rs-FC related to disability ($p < 0.001$, explaining 22% of the variance): rs-FC was decreased in disabled patients (dark grey) compared to the two other groups ($p < 0.001$), without any difference between controls (white) and not-disabled patients (light grey), regardless the networks and the connectivity type. In post-hoc analysis after Bonferroni corrections, the inter-hemispheric FC (A) was significantly decreased in all networks, the ipsi-lesional FC decreased in all but the visual network (B), and the contra-lesional FC (C) decreased in the cingulo-insular network.

Figure 4 : Lesions distribution in the non-disabled patients

Figure 4 illustrates the distribution of ischemic stroke lesions in the 22 non-disabled patients studied (A) and in the sub-group of the 21 patients with less than 4 ROIs overlapping infarct

(B). The color scale indicates the number of subjects where the lesion includes the given voxel (maximum 6 patients in Fig A and 5 patients in Fig B).

Figure 5: Lesion distribution in the disabled patients

Figure 5 illustrates the distribution of ischemic stroke lesions in the 28 disabled patients studied (A) and in the sub-group of the 13 patients with less than 4 ROIs overlapping infarct (B). The color scale indicates the number of subjects where the lesion includes the given voxel (maximum 13 patients in Fig A and 6 patients in Fig B).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the 50 patients

M: male, F: female; R: right, L:left; ACA, MCA, PCA: anterior, middle, posterior cerebral arteries, AchoroA: anterior choroidian artery; C:cortical, SC: sub-cortical, CSC: cortico-sub-cortical; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale

Table 2: List of the 36 ROIs used to comput connectivity matrices

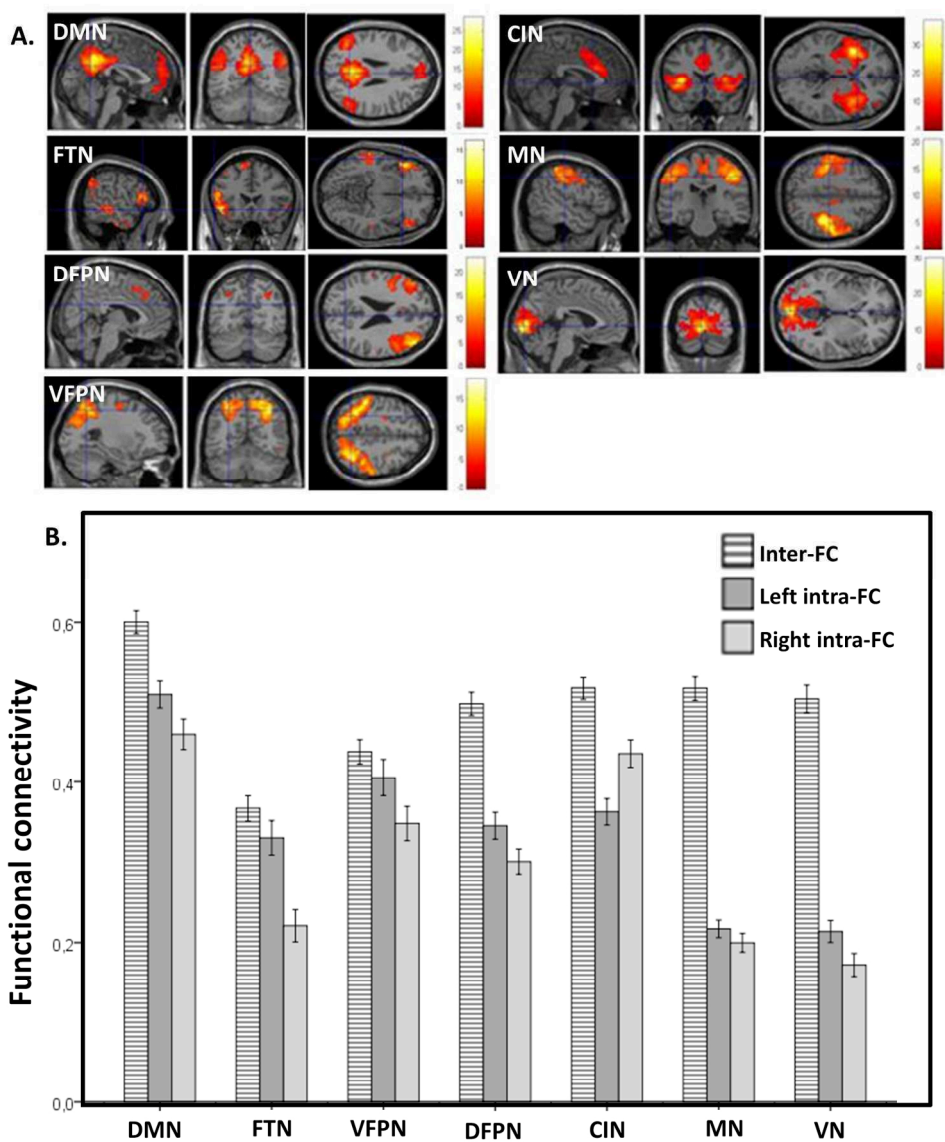


Figure 1 : Healthy controls resting-state networks

Fig 1A illustrates the connectivity maps of the 7 studied resting-state networks. For the purpose of this study, a set of 36 ROIs was defined from the connectivity peaks of each map. Pearson's correlation coefficients were then computed for each pairs of ROIs.

Fig 1B resumes the 3 types of rs-FC (inter-hemispheric, left and right intra-hemispheric FC) for the 7 RSN of the 75 healthy controls. Interhemispheric FC was stronger than intra-hemispheric FC ($p < 0.001$). The only two asymmetrical RSNs were FTN (left FC stronger than right FC, $p < 0.001$) and CIN (right FC stronger than left FC, $p < 0.001$).

DMN: default mode network, FTN: fronto-temporal network, DFPN and VFPN: dorsal and ventral fronto-parietal networks, CIN: cingulo-insular network, MN: motor network and VN: visual network.

500x600mm (96 x 96 DPI)

For Peer Review

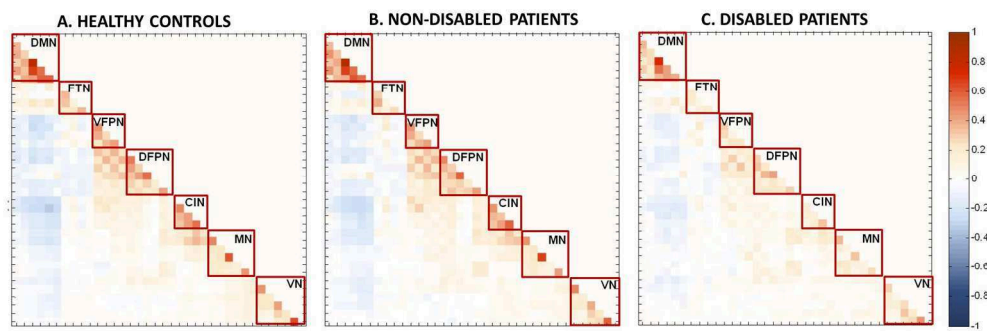


Figure 2: Mean correlations matrices of the 3 groups
Figure 2 illustrates the mean Fisher transform of the Person's correlation coefficients between all pairs of ROIs for the 3 studied groups. The within-networks FC was very similar between the 75 healthy controls (A) and the 22 not-disabled patients (B), but decreased in the 28 disabled patients (C).
540x190mm (96 x 96 DPI)

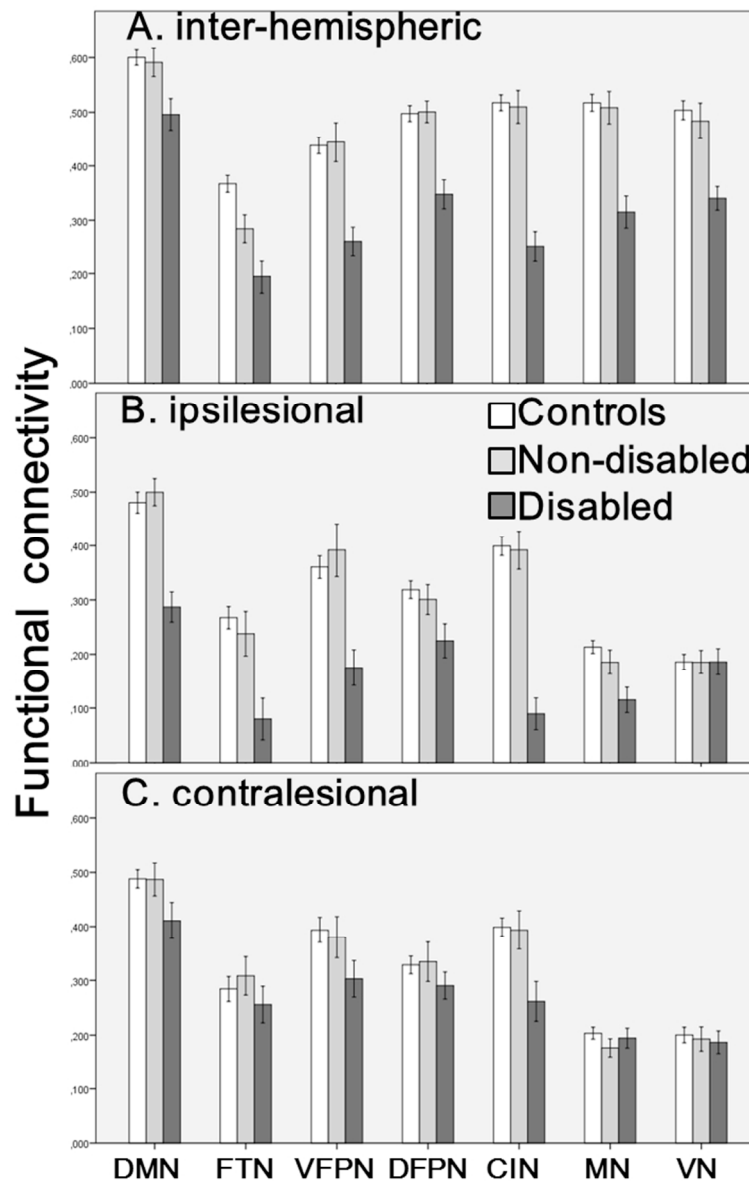


Figure 3: Details of the relationship between disability and FC of the 7 RSNs according to the connectivity type

Fig 3 illustrates the widespread decrease of rs-FC related to disability ($p < 0.001$, explaining 22% of the variance): rs-FC was decreased in disabled patients (dark grey) compared to the two other groups ($p < 0.001$), without any difference between controls (white) and not-disabled patients (light grey), regardless the networks and the connectivity type. In post-hoc analysis after Bonferroni corrections, the inter-hemispheric FC (A) was significantly decreased in all networks, the ipsi-lesional FC decreased in all but the visual network (B), and the contra-lesional FC (C) decreased in the cingulo-insular network.

190x300mm (96 x 96 DPI)

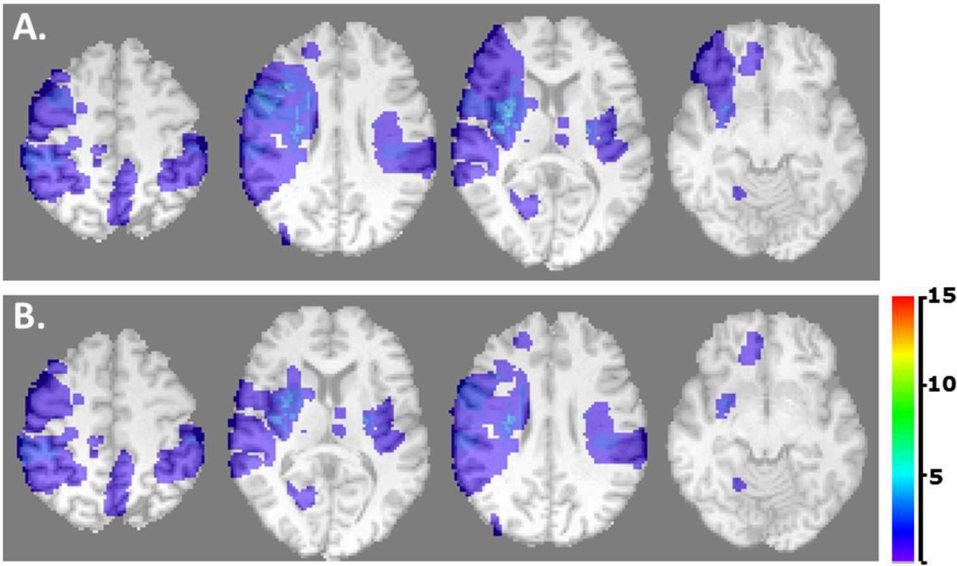


Figure 4 : Lesions distribution in the non-disabled patients
Figure 4 illustrates the distribution of ischemic stroke lesions in the 22 non-disabled patients studied (A) and in the sub-group of the 21 patients with less than 4 ROIs overlapping infarct (B). The color scale indicates the number of subjects where the lesion includes the given voxel (maximum 6 patients in Fig A and 5 patients in Fig B).

239x150mm (96 x 96 DPI)

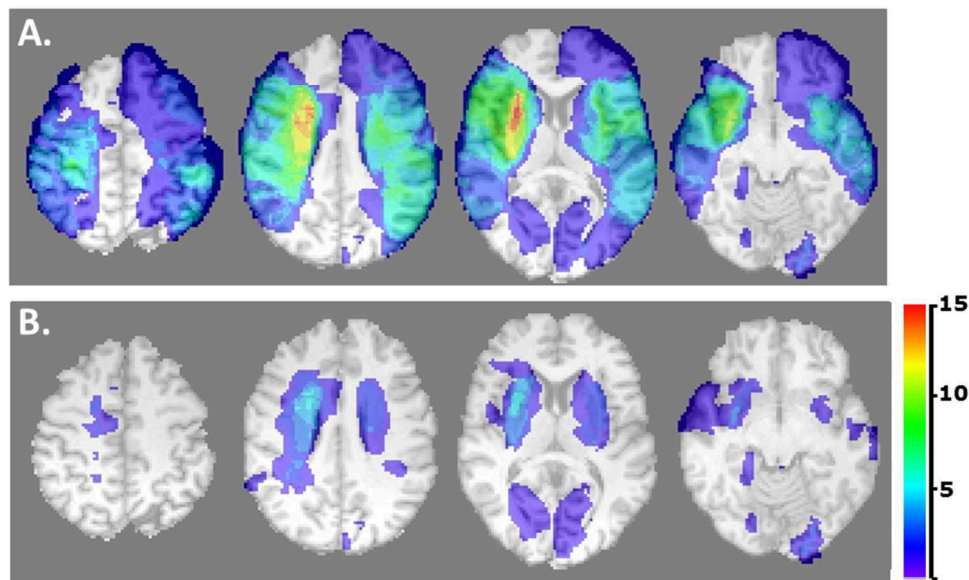


Figure 5: Lesion distribution in the disabled patients

Figure 5 illustrates the distribution of ischemic stroke lesions in the 28 disabled patients studied (A) and in the sub-group of the 13 patients with less than 4 ROIs overlapping infarct (B). The color scale indicates the number of subjects where the lesion includes the given voxel (maximum 13 patients in Fig A and 6 patients in Fig B).

239x150mm (96 x 96 DPI)

Sex	Age	Artery	Stroke laterality	Stroke topography	Stroke volume (cm ³)	Nbr ROI affected	Initial NIHSS	Weeks since stroke	fMRI NIHSS	fMRI mRS
M	72	MCA	R	CSC	60	4	14	44	0	0
M	50	MCA	R	SC	1	0	3	2	0	0
F	67	PCA	L	SC	1	0	2	3	0	0
M	46	MCA	L	SC	1	0	9	5	0	0
M	62	AChoroA	L	SC	1	0	6	2	0	0
M	81	MCA	R	C	1	0	4	5	0	0
F	45	MCA	R	C	1	0	5	7	0	0
F	64	MCA	R	CSC	23	3	6	4	2	1
M	59	MCA	L	CSC	24	1	2	24	1	1
M	48	MCA	L	CSC	9	1	3	3	1	1
M	38	PCA	R	C	4	0	2	2	2	1
M	51	PCA	L	C	2	1	2	6	1	1
M	64	AChoroA	L	SC	1	0	3	1	0	1
F	72	MCA	L	SC	1	0	14	13	0	1
M	76	MCA	R	SC	1	0	5	15	1	1
M	62	ACA	R	SC	2	0	3	3	0	1
M	84	MCA	R	CSC	12	1	16	5	2	1
F	39	MCA	R	C	3	0	5	3	0	1
M	69	MCA +ACA	R	CSC	56	0	7	4	1	1
F	56	MCA	R	SC	3	0	9	2	0	1
M	30	PCA	L	CSC	6	1	2	30	1	1
F	69	PCA	R	SC	1	0	5	14	2	1
F	80	PCA	R	CSC	8	2	5	12	0	2
M	54	MCA	L	C	113	9	20	3	7	2
F	40	MCA	R	SC	14	1	11	3	0	2
M	48	MCA	L	CSC	11	1	6	4	2	2
F	83	MCA	R	CSC	5	1	14	4	1	2
M	80	AChoroA	L	SC	1	0	5	3	1	2
F	60	MCA	R	CSC	66	8	15	5	2	2
F	77	PCA	L	CSC	11	2	5	3	2	2
M	75	ACA	R	CSC	11	1	4	3	2	2
M	54	MCA +ACA	L	CSC	219	11	21	13	17	3
M	45	MCA	L	C	104	7	12	2	9	3
M	60	MCA	R	CSC	66	4	7	6	4	3
M	57	PCA	L	C	2	1	4	1	2	3
M	25	MCA	L	CSC	29	1	17	11	6	3
F	44	MCA	R	SC	10	1	10	4	9	4
M	70	MCA	R	CSC	105	7	15	5	9	4
F	35	MCA	R	CSC	77	4	16	3	11	4
M	57	MCA	R	CSC	128	6	19	14	11	4
M	63	MCA	L	C	112	6	9	12	11	4
F	62	MCA	R	CSC	38	2	17	5	8	4
F	53	AChoroA	L	SC	1	0	10	1	4	4
F	42	MCA	L	CSC	69	5	25	3	16	4
F	48	MCA	R	C	82	8	14	13	10	4
M	46	MCA	R	SC	19	0	8	4	12	4
F	61	MCA	R	CSC	163	10	14	6	11	4
F	63	MCA	L	CSC	121	6	20	14	20	4
M	34	MCA	R	CSC	69	5	17	13	5	4
F	61	MCA	L	CSC	68	4	19	11	13	5

Networks	Name	Short label	ROI center MNI Coordinates		
			x	y	z
Default mode	left dorsal medial prefrontal cortex	ldMPF	-18	39	42
	right dorsal medial prefrontal cortex	rdMPF	15	39	45
	left precuneus cortex	lPCC	-6	-48	30
	right precuneus cortex	rPCC	6	-48	30
	left temporal parietal junction	lTPJ	-48	-69	33
	right temporal parietal junction	rTPJ	51	-66	39
Fronto-temporal	Broca area	Broca	48	30	-8
	right Broca area	rBroca	54	34	-4
	left middle temporal gyrus	lMTG	-64	-30	-6
	right middle temporal gyrus	rMTG	60	-28	-10
Ventral fronto-parietal	left dorso-lateral prefrontal cortex	ldLPFC	-45	39	12
	right dorso-lateral prefrontal cortex	rdLPFC	45	39	12
	left premotor cortex	lPMC	-45	3	30
	right premotor cortex	rPMC	48	9	33
Dorsal fronto-parietal	left anterior intra-parietal sulcus	laIPS	-39	-39	39
	right anterior intra-parietal sulcu	raIPS	42	-39	42
	left posterior intra-parietal sulcus	lpIPS	-21	-69	45
	right posterior intra-parietal sulcus	rpIPS	30	-66	39
	left frontal eye field	lFEF	-24	-3	54
	right frontal eye field	rFEF	24	0	54
Cingulo-insular	left anterior insular cortex	laIC	-36	9	3
	right anterior insular cortex	raIC	36	12	3
	left dorsal anterior singulate cortex	ldACC	-6	12	42
	right dorsal anterior singulate cortex	rdACC	6	15	36
Motor	left supplementary motor area	lSMA	-3	0	60
	right supplementary motor area	rSMA	3	-3	60
	left ventral motor cortex	lvMC	-54	-9	39
	right ventral motor cortex	rvMC	57	-3	33
	left primary motor cortex	lM1	-33	-27	54
	right primary motor cortex	rM1	39	-30	54
Visual	left lateral extrastriate	lLE	-48	-75	0
	right lateral extrastriate	rLE	45	-66	0
	left ventral extrastriate	lVE	-24	-69	-6
	right ventral extrastriate	rVE	30	-78	-9
	left V1	lV1	-10	-90	0
	right V1	rV1	10	-90	0