



**HAL**  
open science

# Identification de marqueurs IRM prédictifs de troubles cognitifs post-AVC

Clément Bournonville

► **To cite this version:**

Clément Bournonville. Identification de marqueurs IRM prédictifs de troubles cognitifs post-AVC. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2018. Français. NNT : 2018LILUS023 . tel-02025528

**HAL Id: tel-02025528**

**<https://theses.hal.science/tel-02025528>**

Submitted on 19 Feb 2019

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

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

Université de Lille  
Ecole Doctorale Biologie Santé

## THESE

En vue de l'obtention du grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE  
*Spécialité Neurosciences*

### **Identification de marqueurs IRM prédictifs de troubles cognitifs post-AVC**

Présentée et soutenue le 06 Novembre 2018  
Par Clément BOURNONVILLE

**Jury :**

Mr le Pr Pierre PAYOUX  
Mr le Pr Igor SIBON  
Mme le Pr Catherine OPPENHEIM  
Mme le Pr Charlotte CORDONNIER  
Mr le Pr Xavier LECLERC  
Mr le Dr Renaud LOPES

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur  
Co-Directeur

## *Résumé*

Au décours d'un AVC, près de 50% des patients vont développer un trouble de la cognition dans les six premiers mois suivant l'accident. Ces déficits ont la particularité de pouvoir être de natures différentes, en touchant plusieurs domaines cognitifs distincts, parfois simultanément. A l'aide de batteries de tests neuropsychologiques dédiés, ces altérations cognitives ont pu être largement décrites et caractérisées. En revanche, les mécanismes sous-jacents l'apparition de ces troubles sont encore mal compris.

Grâce aux possibilités d'analyse structurelle et fonctionnelle du cerveau, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique de plus en plus utilisée pour identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques des maladies neurodégénératives. L'objectif principal de ce travail de thèse était de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition de troubles cognitifs post-AVC à l'aide de méthodologies avancées en IRM.

La première étude est une étude transversale comportant un versant pré-clinique chez des rats ischémiés et un versant clinique chez des patients victimes d'un AVC. Chez l'Homme, les résultats ont montré des anomalies morphologiques de l'hippocampe ainsi que des anomalies structurelles du cortex entorhinal chez les patients présentant un déficit cognitif 6 mois après AVC. Chez le rongeur, l'imagerie a montré des déformations des contours de l'hippocampe chez les rats ischémiés présentant des anomalies cognitives 6 mois après occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

Nous avons ensuite analysé les anomalies de connectivité fonctionnelle spécifiques aux troubles cognitifs survenant dans les 6 mois après un AVC chez l'Homme car certains travaux ont démontré l'importance des anomalies de communication fonctionnelle dans l'apparition des troubles

cognitifs post-AVC. Nous avons ainsi identifié un réseau fonctionnel spécifique organisé autour du lobe frontal supérieur et temporal. De plus, chaque fonction cognitive était associée à un motif spécifique de connexions fonctionnelles altérées.

Enfin, à l'aide d'algorithmes d'apprentissage machine, nous avons montré que ce réseau fonctionnel impliqué dans la genèse des troubles cognitifs post-AVC était un excellent marqueur prédictif des altérations cognitives chez l'Homme 3 ans après l'AVC.

Ainsi, les mesures morphométriques du lobe temporal médian et de connectivité fonctionnelle globale apparaissent comme des marqueurs IRM complémentaires dans la caractérisation des troubles cognitifs post-AVC. L'ensemble de ces résultats suggèrent ainsi que des mécanismes physiopathologiques spécifiques seraient impliqués dans la survenue de troubles cognitifs, permettant d'envisager dans l'avenir des prises en charge personnalisées pour les fonctions cognitives des patients victimes d'AVC.

.

## *Abstract*

After a stroke, nearly 50% of the patients are prompt to develop cognitive disorders in the first 6 months. These deficits can be various, affecting distinct cognitive functions and sometimes simultaneously. Using specific cognitive battery, these disorders can be well described and characterized. However, the mechanisms leading to the development of these cognitive impairments are poorly understood.

In that sense, magnetic resonance imaging offers many possibilities for the detection of occurring cognitive disorders after a stroke. The aim of this study of to better define imaging markers that could help to better understand the physiopathology and potentially, using advances methods, predict the long-term outcome of stroke patients.

First, a translational study highlighted morphological deformations of hippocampus and structural changes of entorhinal cortex in patients with a cognitive disorder 6 month after stroke compared to patients without. These alterations have also been found in a rat model of ischemia, that presented deformations of hippocampus 6 months after the ischemia compared to control animals.

Second, many imaging studies reported that the post-stroke cognitive disorders could be more associated with spread dysfunctions rather than focal alteration at the lesion site. In that sense, we analyzed the functional alterations that could exist in patients with a cognitive disorder 6 months post-stroke compared to patients without. We then identified a functional network that seemed to be organized around regions in superior frontal and temporal lobes. Moreover, each cognitive function presented specific pattern of correlated connections in this network.

Lastly, using machine learning algorithms, we showed that this identified functional network 6 months post-stroke can predict the diagnosis of cognitive impairment 30 months later, and also predict alterations of specific cognitive domains at the same time.

Then, morphological measures of the medial temporal lobe and the global functional connectivity analyses appeared to be complementary MRI markers for the characterization of patients developing a cognitive disorder after stroke. All these results suggest then that specific physiopathological mechanisms could be involved in the appearance of post-stroke cognitive disorders, permitting to imagine potential new personalized care of post-stroke cognitive disorders.

# ***Remerciements***

## **Aux membres du jury :**

- Monsieur le Pr Pierre Payoux :

*Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse et je vous en remercie. Vous avez pu suivre ce travail depuis le commencement et m'avez distillé de précieux commentaires et conseils. J'espère les avoir intégrés le mieux possible.*

- Monsieur le Pr Igor Sibon :

*Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail et je vous en remercie. Vos conseils et commentaires de neurologue ont été importants pendant le suivi de ce travail, notamment pour une bonne prise en compte des nombreux aspects de l'AVC.*

- Madame le Pr Catherine Oppenheim :

*Vous me faites le plaisir et l'honneur de juger ce travail et vous en remercie. Vos conseils, remarques et commentaires seront d'une grande valeur pour ce travail.*

- Madame le Pr Charlotte Cordonnier :

*Vous me faites le plaisir de juger ce travail et je vous en remercie. Vous avez pu suivre ce travail depuis sa genèse, et la collaboration avec vous au sein du laboratoire a permis de bénéficier constamment de vos conseils et de votre expertise.*

## **A mes deux encadrants de thèse :**

*Le mot « merci » n'a malheureusement pas d'analogue assez fort pour vous exprimer toute la gratitude que j'ai pour vous, dans le cadre de ce travail de thèse et au-delà. Je vous serais bien*

*évidemment d'abord reconnaissant de m'avoir fait confiance au début de ce doctorat, quand jeune biologiste reconverti j'ai cherché à m'intégrer dans le monde la neuroimagerie. De plus, dans les moments les plus difficiles de ce début, vous m'avez constamment apporté votre soutien pour me permettre de mener à bien ce projet. En cela je vous serais à jamais reconnaissant. Votre expertise chacun de l'imagerie et de la clinique ont finalement plus que certainement contribué à la réussite scientifique de tout ce travail. Vos qualités humaines nombreuses ont également contribué à la réussite générale de ce doctorat. Enfin, même en tant qu'ingénieur en imagerie en reconversion (quelle courte carrière...), vous avez su me soutenir dans ce nouveau projet et me distiller de précieux conseils.*

**Dans le cadre de ce travail :**

*S'il devait y avoir un podium des équipes d'ingénieurs les plus accueillantes, chaleureuses, sympathiques et tout aussi sérieuses, le Ci2c prendrait plus que logiquement la première place. Je me suis souvent demandé si je n'étais pas plus dans une collocation que dans un laboratoire de recherche ! En tout cas elle serait première sur le podium des apéros...*

*A Julien, qui m'a énormément aidé à mon arrivée dans la prise en main des outils, et finalement tout au long de ma thèse dans l'aide aux résolutions de bug, d'installation de bibliothèques R et tout autre emmerdement informatique auquel nous avons dû faire face... J'espère que tu auras un jour cette fameuse augmentation. Au pire tu pourras te lancer dans le pari sportif... !*



*A Romain, le collègue normand, compère de sport, camarade de bugs, je te remercie pour toutes ces discussions sérieuses ou non, et tout le soutien que tu as pu apporter dans mon travail et plus. J'espère pouvoir venir de temps en temps au volley continuer à vous mettre des volées !*

*A Matthieu, collègue et camarade thésard, merci pour toutes ces discussions scientifiques ou non et tes conseils. Etre deux doctorants dans une équipe de 6 ce n'est pas toujours évident !*

*A Sabine, merci pour toutes ces agrafes, enveloppes, stabilos et j'en passe que tu m'as dépanné ! Merci pour tous tes conseils pour la réunion, nous nous y croiserons peut-être un jour quand tu y seras installée... ! En tout cas j'espère qu'UNE collègue rejoindra l'équipe pour te sentir moins seule ! (Je ne sais pas ce qui est le plus gagné dans les deux)*

*A Maxime, ou devrais-je dire Marco Fonzini, pour ces fameuses meilleures bières du monde, qui nous emmènent un peu trop loin dans des bars à rhum. Iodine for ever !*

*A Florent, qui aura bien sué pour segmenter tous les hippocampes de rats. Tes tatanes au volley vont me manquer !*

*A Thibaut, qui m'a éclairé sur la neuropsychologie et comment bien l'utiliser en imagerie !*

*Au Dr Christine Delmaire, pour son expertise sur les hippocampes et leur dégénérescence et ses nombreuses segmentations !*

*A Renaud, au-delà d'être mon encadrant, a été un collègue et bien plus encore. Ta bonne humeur est au moins proportionnelle à ton talent, et les deux font que cette équipe roule du tonnerre, sans prise de tête et sans batailles... Si tu n'avais pas été là cette thèse se serait sûrement appelée « Comment j'ai voulu tout faire mais finalement je n'ai rien fait ». Tes conseils ont été plus que précieux.*

*Au Pr Xavier Leclerc, directeur de cette thèse qui m'a beaucoup apporté aussi bien scientifiquement qu'humainement. Cela a été un vrai plaisir de travailler à vos côtés, vos conseils et commentaires sont plus que précieux et relèvent d'une grande valeur. Je voudrais vous remercier du soutien que vous m'avez toujours apporté, même jusqu'au bout. Je me rappellerai des discussions que nous avons eu dans votre bureau, toujours très intéressantes et pleines de sens.*

*Au Pr Régis Bordet, que je voudrais remercier pour sa confiance accordée dès le tout début de cette thèse. Je voudrais également vous remercier pour vos nombreux conseils scientifiques et pour toutes les opportunités de présentation orales que vous m'avez offertes. Vous avez grandement participé à la réussite de ce projet.*

**Au-delà de ce travail :**

*A Grégory, merci pour tes nombreux conseils toujours très précieux, et pour toutes nos discussions. On se reverra sûrement, mais dans un autre cadre de travail !*

*Au Pr Jean-Pierre Pruvo, que j'aimerais remercier bien particulièrement, surtout pour m'avoir soutenu également dès le début, et pour toutes les aventures dans lesquelles vous m'avez emmené. Ce congrès à Chicago restera très longtemps ancré dans ma mémoire. J'ai appris énormément en travaillant avec vous.*

*Et enfin à tous ceux dont j'ai pu croiser la route, vous n'êtes en rien oubliés.*

## **Des remerciements plus personnels :**

*Pour vous, il faudrait des pages de remerciements. Cela fait maintenant plus de 10 ans pour la plupart d'entre vous que vous m'accompagnez et soutenez dans toutes mes aventures. Alors juste un « merci » convient d'être ridicule. François (Aka Fronssois), Robin (Aka Grob), Antoine (Aka Tonio Bragas), Sébastien (Aka Le roi du pétrole), Morgan (Aka La chèvre), Charlotte (Aka Charlitte Bragas), Justine (Aka Broudou), Thomas (Aka Doloffre), Manue (Aka Doug). Vous le savez, vous avez été, êtes et serez toujours comme des frères et sœurs pour moi. Il faudrait écrire un deuxième manuscrit pour raconter tout ce que nous avons pu vivre ensemble, au phare, au domi, au Gibo, à la Taverne, sans parler du CAB et tous les endroits de France et d'ailleurs que l'on a retourné. Je nous souhaite de plus belles aventures encore, et n'oublions jamais, à notre souverain rain-rain !*

*A tous mes compères de Saint-Omer et la Taverne, grâce à qui j'ai accumulé des dettes de sommeil, mais qui en valaient franchement la peine ! A tous ces moments chill, ce mondial de foot, ces apéros urbains, ces jupi de midi, et à ce bœuf improvisé au petit matin.*

*A toute la team BioAddoct, on aura sué pas mal pour animer cette école doctorale, mais pas en vain, ce fût un réel plaisir d'être avec vous !*

*A Kadoc.*

*A Yoann, à qui je dédie la citation de ce manuscrit.*

*A toute ma famille, à qui je dois beaucoup, notamment une myopie et des cheveux bouclés dont je me serais passé. Merci à ma très chère Céline pour son soutien constant, je rejoins ton club très fermé des Bournonville thésés !*

*A Hélène et Yann, marraine et parrain*

*A mon frère Charles, qui finira peut-être ses études avant moi en partant 10 ans en retard !*

*A mes parents bien évidemment, pour leur éternel soutien si précieux.*

*A mes grands-parents, à qui je dédie tout ce travail.*

*« Certains pensent tout connaître, mais ils ne se  
connaissent pas eux-mêmes. »*

*Alexander Whitehead (alias Fliptrix),  
Extrait de « Knowledge » par The Four Owls,  
« Nature's Greatest Mystery »*

*À mes grands-parents,*

## ***Liste des travaux en lien avec la thèse***

Ce travail a fait l'objet de présentations scientifiques orales et écrites dont voici les principales :

### **- Communications sous formes d'articles :**

Delattre C, Bournonville C, Auger F, Lopes R, Delmaire C, Henon H, et al. Hippocampal Deformations and Entorhinal Cortex Atrophy as an Anatomical Signature of Long-Term Cognitive Impairment: from the MCAO Rat Model to the Stroke Patient. *Translational Stroke Research*, 2018; 9:294-305

Bournonville C, Hénon H, Dondaine T, et al. Identification of a specific functional network altered in poststroke cognitive impairment. *Neurology* 2018 ; 90:1879-1888.

### **- Communications orales :**

Bournonville C., Viard R., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Functional alterations in post-stroke patients with cognitive impairment, DN2M 2th Symposium, 2016, Lille, France.

Bournonville C., Viard R., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Functional alterations in post-stroke patients with cognitive impairment, FHU VasCog Symposium, 2016, Lille, France.

Bournonville C., Dondaine T., Leclerc X., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Prédiction de l'évolution au long terme des troubles cognitifs post-AVC à partir de l'imagerie fonctionnelle de repos, Société Française de Neuroradiologie, 2018, Paris, France.

### **- Communications affichées :**

Bournonville C., Dufour A., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Hippocampal and entorhinal atrophy in post-stroke patients with cognitive impairment, European Stroke Organization 2015, Glasgow, UK.

Bournonville C., Viard R., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Functional alterations in post-stroke patients with cognitive impairment, Organization of Human Brain Mapping 2016, Geneva, Switzerland.

Bournonville C., Dondaine T., Leclerc X., Delmaire C., Bombois S., Henon H., Bordet R., Lopes R., Prediction of post-stroke long term cognitive disorders using resting functional connectivity, International Society for Magnetic Resonance in Medicine Conference, 2018, Paris, France.

## ***Avant-propos***

Après avoir effectué une licence de Biologie générale, mes premiers travaux de recherche ont été réalisés dans le cadre d'un Master Recherche en neurobiologie au sein de l'équipe U1172 du Dr Luc Buée « Alzheimer et Tauopathies ». Ces travaux portaient sur l'étude électrophysiologique, cellulaire et moléculaire des interactions entre la protéine tau et la signalisation à l'insuline dans les neurones. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la protéine tau participait à la régulation de la signalisation à l'insuline *via* PTEN. Ces résultats permettent d'expliquer en partie l'origine de l'insulino-résistance centrale observée dans la maladie d'Alzheimer où cette protéine tau perd ses fonctions physiologiques.

Soucieux de me rapprocher plus concrètement de l'Homme, j'ai ensuite souhaité intégrer la plateforme « Imagerie du Vivant et Fonctions » (responsable scientifique : Xavier Leclerc). Cette plateforme est équipée d'appareils de haute technologie et d'un personnel dédié dont les informations détaillées sont disponibles sur le site du Ci2C (Clinical Imaging Core facility, [www.ci2c.fr](http://www.ci2c.fr)). L'objectif principal de cette plateforme est l'étude de nouveaux marqueurs en imagerie impliqués dans la genèse des troubles cognitifs au cours des maladies neurologiques et mentales. Cette plateforme comprend 2 sites et 3 plateaux techniques. Le site pré-clinique est situé dans les locaux du pôle recherche de la Faculté de médecine et comprend un plateau d'imagerie avec micro-IRM et micro-PET et un plateau d'analyse comportementale et fonctionnelle pour les études cognitives chez le rongeur. Le site clinique, situé à l'hôpital Roger Salengro, dépend du CHRU de Lille comprend un plateau clinique IRM 3T dédié recherche. Mes travaux de recherche dans le cadre de cette thèse ont été réalisés au sein de l'équipe d'ingénieurs de la plateforme dirigée par Renaud Lopes. Les ingénieurs de la plateforme sont principalement responsables du traitement



de données des protocoles de recherche réalisés en imagerie. Les principales thématiques concernent maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (cohorte COMAJ, BALTHAZAR) la maladie de Parkinson (cohorte COGPHENOPARK, PRODIGY), la sclérose en plaques (cohorte CINOCIS, VWIMS) et la santé mentale (cohorte PSYMAC). Cette équipe est également responsable des développements et de l'implémentation des nouvelles méthodologies.

La plateforme est par ailleurs associée à l'équipe INSERM U1171 « troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » dirigée par le Pr Régis Bordet dont l'axe principal concerne la compréhension des mécanismes amenant à l'apparition de troubles cognitifs. Les échanges avec cette équipe sont fréquents et relèvent de présentations et discussions semestrielles autour des projets d'imagerie.

Enfin, des échanges constants et fructueux avec les équipes de neuroradiologie du Pr Jean-Pierre Pruvo et de neurologie vasculaire du Pr Charlotte Cordonnier ont permis renforcer le cadre clinique de cette thèse.

# ***Table des matières***

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
1. L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL : CONSEQUENCES STRUCTURELLES ET FONCTIONNELLES .....	3
1.-1. <i>Symptômes et prévalence</i> .....	3
1.2. <i>La lésion ischémique</i> .....	4
1.3. <i>Les conséquences fonctionnelles d'un AVC</i> .....	6
2. LES TROUBLES COGNITIFS POST-AVC .....	7
2.1. <i>Prévalence et facteurs de risques des troubles cognitifs</i> .....	7
2.2. <i>Mécanismes connus</i> .....	8
2.2.1. Effet de la taille de la lésion .....	9
2.2.2. Effet de la localisation de la lésion.....	9
2.2.3. Les microsaignements .....	10
2.2.4. Le concept de neurodégénérescence mixte .....	10
2.2.5. Les artériopathies .....	10
2.3. <i>La problématique du diagnostic des troubles cognitifs post-AVC</i> .....	11
2.4. <i>Classification des troubles cognitifs post-AVC</i> .....	12
2.4.1. Les troubles mnésiques .....	13
2.4.2. Les troubles exécutifs et praxiques .....	13
2.4.3. Les troubles attentionnels .....	14
2.4.4. Les troubles du langage.....	15
2.4.5. Les troubles perceptifs .....	16
3. APPORT DE L'IRM DANS LA COMPREHENSION DES MECANISMES SOUS-JACENTS AUX TROUBLES COGNITIFS POST-AVC .....	16
3.1. <i>Imagerie de l'AVC</i> .....	17
3.1.1. IRM des lésions ischémiques à la phase aiguë.....	17
3.1.2. Imagerie des lésions de la substance blanche.....	19
3.2. <i>Conséquences distribuées de l'AVC</i> .....	20
3.2.1. La réduction de connectivité interhémisphérique post-AVC .....	22
3.2.2. Les effets de l'AVC sur les réseaux fonctionnels de repos .....	23
3.3. <i>L'hypothèse de la diaschisis</i> .....	25
4. SYNTHÈSE .....	28
<b>CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET METHODOLOGIE .....</b>	<b>30</b>
1. OBJECTIFS .....	30

2. DONNEES UTILISEES POUR CETTE ETUDE .....	31
2.1. <i>Inclusion et suivi</i> .....	32
2.2. <i>Evaluation neuropsychologique des sujets</i> .....	33
2.3. <i>Suivi en imagerie IRM des sujets</i> .....	34
<b>CHAPITRE 3 : RESULTATS.....</b>	<b>35</b>
1. ATTEINTES DU LOBE TEMPORAL MEDIAN DANS LES TROUBLES COGNITIFS POST-AVC .....	35
1.1 <i>Introduction</i> .....	35
1.2. <i>Matériel et Méthodes</i> .....	37
1.2.1. Acquisition IRM des sujets .....	37
1.2.2. Rats et modèle MCAO .....	38
1.2.3. Analyse de forme .....	39
1.2.4. Analyse du sillon rhinal.....	40
1.3. <i>Résultats</i> .....	41
1.3.1. Déformations de l'hippocampe associées aux troubles cognitifs post-AVC .....	42
1.3.2. Déformations de l'hippocampe chez le rat MCAO.....	44
1.4. <i>Discussion</i> .....	45
1.5. <i>Conclusion</i> .....	46
2. IDENTIFICATION D'UN RESEAU FONCTIONNEL SPECIFIQUEMENT ALTERE CHEZ LES PATIENTS AVEC UN TROUBLE COGNITIF POST-AVC.....	48
2.1. <i>Introduction</i> .....	48
2.2. <i>Matériel et Méthodes</i> .....	49
2.2.1. Acquisition d'IRMf.....	49
2.2.2. Segmentation des lésions et analyse vasculaire .....	49
2.2.3. Prétraitement des données d'IRMf.....	50
2.2.4. Construction des matrices de connectivité .....	51
2.2.4.1. Segmentation et normalisation .....	51
2.2.4.2. Construction des réseaux cérébraux fonctionnels .....	52
2.2.5 Analyse de la connectivité fonctionnelle .....	53
2.2.5.1. Analyse topologique des réseaux fonctionnels .....	53
2.2.5.2. Analyse de la connectivité fonctionnelle .....	55
2.2.5.3. Corrélation avec les performances cognitives.....	56
2.2.6. Analyse de l'atrophie corticale.....	56
2.3. <i>Résultats</i> .....	57
2.3.1. Données démographiques, cliniques et radiologiques .....	57
2.3.2. Absence d'altération topologique chez les patients avec trouble cognitif .....	61

2.3.3. Altération d'un réseau fonctionnel chez les patients avec trouble cognitif.....	61
2.3.4. Corrélation avec le statut cognitif des patients.....	64
2.3.5. Effet des hypersignaux de la substance blanche .....	65
2.4. <i>Discussion</i> .....	67
2.5. <i>Conclusion</i> .....	70
3. PREDICTION DU DEVENIR COGNITIF AU LONG TERME DES PATIENTS VICTIMES D'UN AVC. ....	72
3.1. <i>Introduction</i> .....	72
3.2. <i>Matériel et Méthodes</i> .....	72
3.2.1 Evaluation neuropsychologique des sujets.....	73
3.2.2 Construction des réseaux fonctionnels .....	75
3.2.3 Algorithmes d'apprentissage machine .....	75
3.2.3.1. Classification du diagnostic de troubles cognitifs 36 mois après l'AVC.....	75
3.2.3.2. Prédiction des scores cognitifs mesurés 36 mois après AVC .....	77
3.2.4. Analyse de l'atrophie corticale.....	79
3.3. <i>Résultats</i> .....	80
3.3.1. Données démographiques, vasculaires et neuropsychologiques.....	80
3.3.2 Classification de l'état cognitif des sujets 36 mois après l'AVC .....	81
3.3.3 Prédiction du score cognitif des sujets 36 mois après AVC .....	82
3.3.4 Identification de motifs de connectivité spécifiques aux domaines cognitifs.....	83
3.4. <i>Discussion</i> .....	86
3.5. <i>Conclusion</i> .....	89
<b>CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>91</b>
1. DISCUSSION GENERALE .....	91
2. LIMITATIONS .....	95
3. PERSPECTIVES .....	96
3.1. <i>Etude des effets de diaschisis des lésions</i> .....	96
3.2 <i>Quels effets des altérations de la substance blanche ?</i> .....	98
3.3. <i>Intégration des résultats dans des modèles d'apprentissage machine multimodaux</i> .....	99
4. RATIONNEL CLINIQUE DES TRAVAUX.....	100
5. CONCLUSION GENERALE.....	101
<b>REFERENCES .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>115</b>

## *Liste des abréviations*

3DT1 : Image de pondération T1 en 3 dimensions isométriques

ACA : Artère Cérébrale Antérieure

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

ACP : Artère Cérébrale Postérieure

ACPr : Analyse en Composante Principale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent

COBALTS : Connectome Based Analysis of Long Term Post Stroke Cognitive Disorders (projet de recherche)

DHYP : Segmentation des hyperintensités de la substance blanche par deep learning convolutif (projet de recherche)

DMN : Default-Mode Network

DO80 : Test de Dénomination Orale

DTI : Diffusion Tensor Imaging

DWI : Diffusion Weighted Imaging

EPI : Echo-Planar Imaging

ET : Ecart-Type

FDR : False Discovery Ratio

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

FN : Faux Négatifs

FP : Faux Positifs

FSL : FMRIB Software Librabry

FWE : Family-Wise Error

IQCODE : Informant questionnaire on cognitive Decline In the elderly short form

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LSM : Lesion-Symptom Mapping

MCAO : Middle Cerebral Artery Occlusion

MCI : Mild Cognitive Impairment

MNI : Montreal Neurological Institute (Référentiel IRM)

MMSE : Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

NBS : Network-Based Statistics

ROI : Region Of Interest

SPHARM-PDM : SPHERical HARMmonic-Point Discrimination Model

STROKDEM : Etude des facteurs influençant l'apparition de démences post-AVC (protocole de recherche)

SVM : Support Vector Machine

TC : Trouble Cognitif

TE : Temps d'écho

TFCE : Threshold Free Cluster Enhancement

TMT : Trail Making Test

TR : Temps de répétition

VBM : Voxel Based Morphometry

VN : Vrais Négatifs

VOSP : Visual Object and Space Perception

VP : Vrais Positifs

WMH : White Matter Hyperintensities

## Chapitre 1 : Introduction

### 1. L'Accident Vasculaire Cérébral : conséquences structurelles et fonctionnelles

#### 1.-1. Symptômes et prévalence

Un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) peut résulter d'un blocage de la circulation, engendrant un AVC dit « ischémique », ou de la rupture d'un vaisseau engendrant un AVC « hémorragique ». La majorité des AVC (~80%) sont de nature ischémique et sont le plus souvent causés par une occlusion aiguë d'une artère intracérébrale, liée à un processus thrombo-embolique d'origine cardiaque ou artérielle.



Figure 1 : Infographie préventive du ministère des solidarités et de la santé présentant les trois principaux symptômes de survenue d'un AVC, nécessitant une prise en charge d'urgence par le SAMU. Source : <http://solidarites-sante.gouv.fr/>

Les symptômes d'un AVC sont bien connus et correspondent à une apparition brutale de dysfonctions, telles qu'une paralysie ou un engourdissement, une paresthésie, une aphasie ou une perte d'équilibre (figure 1).

En France, 150 000 personnes sont victimes d'un AVC par an ce qui représente environ 1 accident vasculaire toutes les 4 minutes. Dans le monde, plus de 15 000 000 de personnes sont victimes chaque année d'un AVC dont un quart a moins de 65 ans. Plus de 6 millions de personnes en décèdent et pour les survivants près des 2/3 devront faire face à des séquelles impactant directement leur vie quotidienne et ainsi que celle de leur famille (1).

Les facteurs de risques de l'AVC sont bien identifiés : l'hypertension, le diabète, le tabac ou encore l'obésité. Si ces facteurs peuvent être contrôlés, il en existe des irrémédiables tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou la survenue antérieure d'un AVC (2).

## 1.2. La lésion ischémique

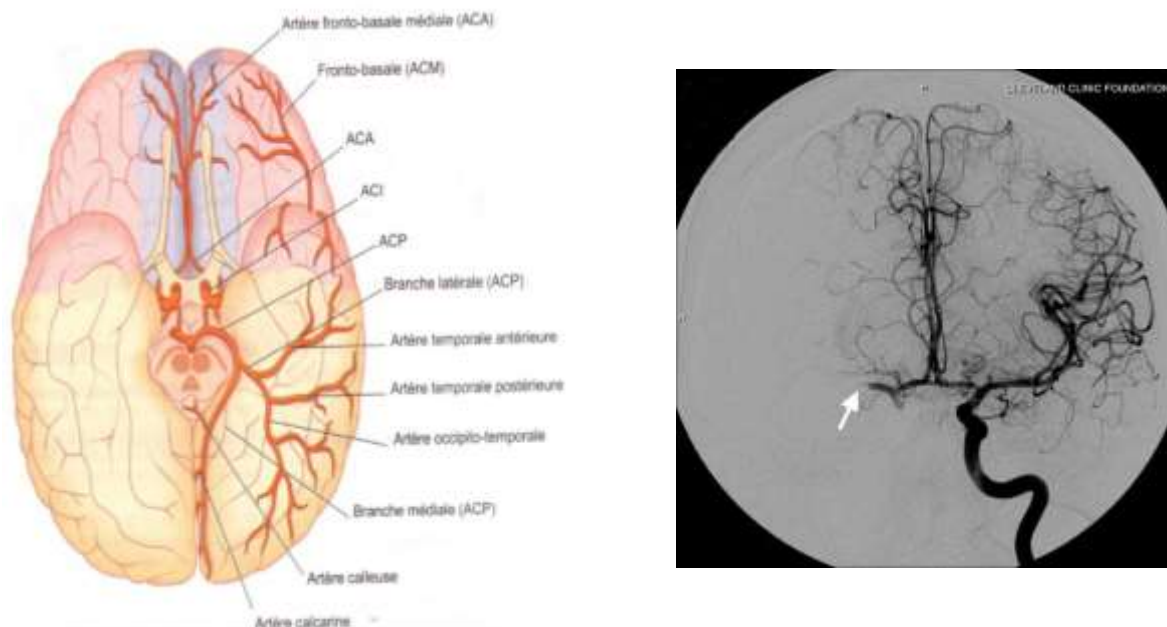


Figure 2 : Illustration des artères cérébrales principales (gauche) et vue radiologique d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite (droite). Source : Kelly *et al.*, 2008

Au-delà de la carotide interne, les AVC ischémiques peuvent résulter de l'occlusion d'un vaisseau du réseau artériel intracranien. Celui-ci résulte de la réunion des artères carotides et vertébrales pour former le polygone de Willis au niveau de la base du crâne. De ce polygone naissent les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures alimentant les hémisphères cérébraux (figure 2),



quand la vascularisation du cervelet est assurée par les artères cérébelleuses, et celle du tronc cérébral par les artères perforantes issues du tronc basilaire.

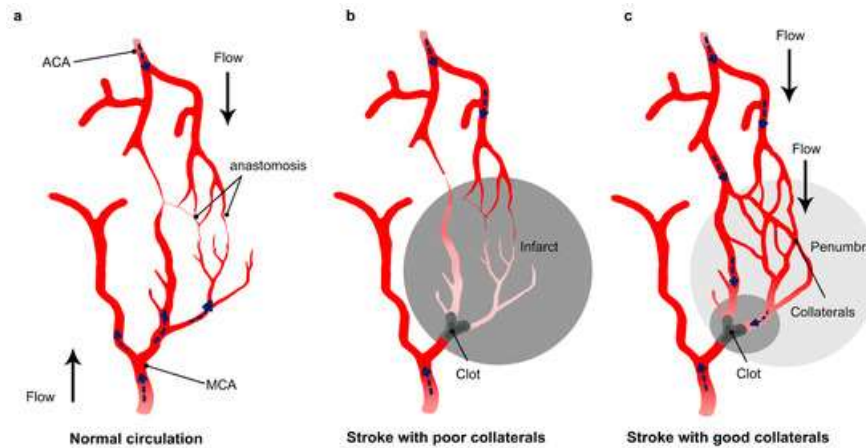


Figure 3 : Schéma représentant la circulation cérébrale normale (gauche), un AVC dans une région sans collatérales (centre) et avec collatérales (droite). La présence de collatérales dans la zone ischémisée permet de pouvoir suppléer la perfusion (droite) et ainsi réduire au plus la zone nécrosée. Dans le cas où cette collatéralité est absente ou peu présente, la lésion est plus importante (centre). Source : Mohamad El Amki and Susanne Wegener, 2017.

L'occlusion brutale d'un vaisseau intracrânien va entraîner une diminution de la perfusion sanguine dans le territoire de l'artère occluse avec, comme conséquence directe sur le parenchyme, l'apparition d'une lésion liée à un phénomène de nécrose tissulaire (figures 2, 4). Ces lésions du parenchyme consécutives à une ischémie s'expliquent d'abord par la privation d'oxygène à l'origine d'une accumulation intracellulaire très rapide de calcium dans les neurones. Cette absence d'oxygénation va induire l'arrêt des mécanismes responsables de l'homéostasie calcique neuronale, et en même temps provoquer des suractivations neuronales venant accroître cette accumulation de calcium. Et c'est sous l'effet de cette trop grande quantité de calcium intracellulaire que les neurones, et donc les tissus touchés, vont se nécroser.

Autour de cette zone de nécrose se trouve la zone dite de « pénombre ischémique » caractérisée par une hypoperfusion critique où la consommation d'oxygène est préservée par une augmentation de la fraction d'extraction d'oxygène. L'étendue de cette zone de pénombre est connue pour dépendre de la capacité de perfusion des collatérales, ces artères irriguant les territoires proximaux

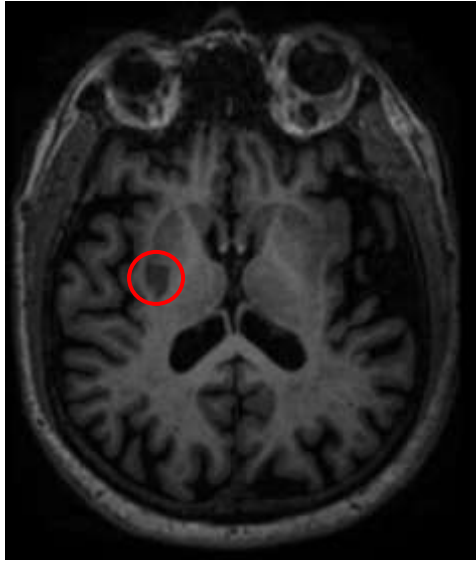


Figure 4 : Visualisation d'un infarctus cérébral sur une image de pondération T1 en IRM, 6 mois après AVC. La lésion apparaissant en hyposignal est entourée en rouge. Vue radiologique. Source : Protocole STROKDEM, Pr Régis Bordet.

à la lésion et n'étant pas touchées par l'occlusion (figure 3). Que ce soit dans le cadre d'une thrombolyse ou d'une thrombectomie mécanique, la présence suffisante de collatérales est un facteur important associé à une réduction de la taille de la lésion, et au final de la récupération du patient (3).

### ***1.3. Les conséquences fonctionnelles d'un AVC***

Les séquelles fonctionnelles d'un AVC sont fréquentes et sont définitives chez environ 75% des victimes, et 30% des patients deviendront dépendants dans la vie quotidienne (4). La première source de ces handicaps est l'apparition d'un déficit moteur, de troubles du langage ou de la vision, altérations les plus souvent retrouvées après un AVC. Ces affections peuvent toucher l'ensemble des fonctions motrices aussi bien au niveau de la main, de la marche que de la déglutition (5,6). Vingt pourcents des patients sont susceptibles de développer un déficit sensoriel, aggravant les troubles moteurs (7).

Les troubles de l'humeur ainsi que la fatigue sont des symptômes fréquemment rencontrés chez les patients victimes d'un AVC, pouvant être sources de handicaps. Il est estimé qu'entre 30 et 50%

des patients souffrent de dépression et/ou d'anxiété dans les mois qui suivent l'accident (8,9). L'origine de ces troubles de l'humeur est encore peu expliquée mais il est probable que la peur de récurrence de l'AVC soit un facteur pouvant favoriser l'anxiété. D'autre part, la sensation de fatigue chronique liée à l'AVC favorise l'apparition des troubles de l'humeur dont l'origine proviendrait en partie des troubles respiratoires et du sommeil des patients.

## **2. Les troubles cognitifs post-AVC**

Si les conséquences fonctionnelles d'un AVC sont nombreuses et fréquentes, les conséquences cognitives peuvent également être fréquentes et variées. Ces déficits sont connus pour apparaître très tôt après l'accident et peuvent persister jusqu'à des années après, sans que l'on comprenne exactement leur origine (10).

### ***2.1. Prévalence et facteurs de risques des troubles cognitifs***

Trois phases d'évolution des troubles cognitifs peuvent être distinguées : une première phase « aiguë » entre l'AVC et 3 mois après, une phase « subaiguë » entre 3 et 6 mois après, et une phase dite « chronique » après le 6<sup>ème</sup> mois. Le diagnostic précis des troubles cognitifs est rarement réalisé à la phase aiguë et les rares études sur cette phase rapportent une prévalence variable entre 71 et 96% des patients (11,12). A la phase subaiguë, les études sont plus nombreuses et rapportent une prévalence de 30 à 70% des patients, la différence pouvant s'expliquer par les différentes modalités d'évaluation (13,14). Enfin, à la phase chronique, environ 50% des patients présentent un trouble cognitif qui perdurera chez environ 20 à 40% 1 an plus tard (15–17). Ces données de la littérature montrent ainsi qu'à la phase aiguë et subaiguë, les troubles sont transitoires. En revanche, à partir de la phase chronique vers 6 mois post-AVC les troubles tendent à s'installer plus ou moins

définitivement. Une récupération complète des fonctions n'existerait que chez moins de 20% des patients (18).

La survenue d'un AVC est l'un des facteurs de risque principal de développement d'une démence, notamment de type Alzheimer, avec une prévalence de 7 à 20% (19). Cependant, les mécanismes sous-jacents sont encore peu connus.

Selon les différentes études épidémiologiques, l'âge et le niveau d'éducation sont les deux principaux facteurs associés avec l'apparition de désordres cognitifs (20,21). Le risque d'apparition augmente exponentiellement avec l'âge à partir de 65 ans. Si un niveau d'éducation élevé semble réduire ce risque, il n'influerait pas sur l'évolution des déficits. En revanche, le niveau de qualification de l'emploi du patient semble le plus associé avec un bon recouvrement des déficits, traduisant un effet de l'exercice cérébral journalier.

D'autres facteurs semblent également intervenir. Les femmes sont notamment plus à risque de développer des troubles cognitifs, cette différence d'effets entre les sexes pouvant être attribuée aux mécanismes d'AVC non similaires entre les hommes et les femmes. Ces dernières ont tendance à avoir des accidents aux origines cardio-emboliques et à un âge plus avancé que les hommes (22,23).

Enfin, l'hypertension, le diabète, l'obésité, déjà des facteurs de risques pour la survenue d'un AVC, augmentent sensiblement celui de développer des déficits de la cognition.

## ***2.2. Mécanismes connus***

Bien que les mécanismes physiopathologiques soient encore mal compris, divers facteurs ont pu être mis en évidence. En principe, n'importe quel élément de l'étiologie de l'AVC, tout comme

l'accident en lui-même, est susceptible d'engendrer l'apparition de désordres cognitifs. Cette partie a pour objectif de lister les éléments les plus connus.

### 2.2.1. Effet de la taille de la lésion

Les toutes premières études cherchant à décrypter l'origine des troubles cognitifs post-AVC se sont penchées sur l'effet du volume lésionnel. Celle de Tomlinson *et al.*, détermina d'abord en 1970 que le volume de lésion était corrélé à l'occurrence de troubles cognitifs et de démence vasculaire lorsque le volume de l'infarctus était supérieur à 100mL (24). Certaines études ont confirmé par la suite que des lésions de grande taille étaient souvent associées à des déficits cognitifs plus sévères (22). De plus récentes études nuancent finalement ce lien entre volume lésionnel et déficits cognitifs, où le langage serait la seule fonction cognitive avec laquelle il existerait une association (25,26). Les données les plus récentes tendent à réfuter l'existence de corrélation entre l'importance de certains troubles cognitifs comme les troubles de l'attention et les dysfonctions exécutives et le volume de la lésion (25,26).

### 2.2.2. Effet de la localisation de la lésion

La question de l'effet de la localisation de la lésion sur l'apparition de troubles cognitifs n'a à l'heure actuelle pas de réponse. Il existe néanmoins des AVC dits « stratégiques », c'est-à-dire survenant dans certaines régions cérébrales précises, connus pour avoir des effets dévastateurs sur le plan cognitif. Ces zones sont situées dans le thalamus et ses radiations antérieures, le gyrus angulaire et les noyaux gris centraux (noyau caudé et globus pallidus) (27–30). L'impact important de ces AVC dits « stratégiques » serait dû à l'atteinte de voies et boucles cognitives entre les noyaux profonds, thalamiques, et le cortex.

### 2.2.3. Les microsaignements

Les micro-saignements cérébraux sont des hémorragies dont la taille excède rarement 5mm et sont visibles en IRM. Ces lésions sont fréquemment retrouvées dans diverses pathologies comme l'angiopathie amyloïde, ou les maladies des petites artères liées à la rupture d'une artère terminale (31,32). Trente-cinq pourcent des patients victimes d'un AVC ischémique présentent ces saignements dans le parenchyme cérébral. Plusieurs études reportent que leur présence est associée à une altération plus importante des fonctions cognitives, où le nombre et la localisation de ces lésions semble influencer sur le type de déficit (33–35).

### 2.2.4. Le concept de neurodégénérescence mixte

Chez le sujet âgé, il existerait de manière assez fréquente une co-occurrence de pathologies vasculaire et neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer (36). Cette co-occurrence augmenterait par un facteur 3 le risque de développer une démence « mixte » par rapport aux patients présentant une seule pathologie sous-jacente (37).

Bien que la prévalence soit bien établie, les mécanismes sous-jacents et particulièrement les liens entre les deux processus sont mal connus. Il est néanmoins établi que la survenue d'un AVC dans un contexte de maladie d'Alzheimer augmente sensiblement le risque de développer une démence (38). Il existerait ainsi un effet qui pourrait être multiplicateur entre les deux mécanismes, ou additif (37,39). Cependant, la nature précise des relations reste encore à déterminer.

### 2.2.5. Les artériopathies

Des troubles cognitifs peut être également retrouvés chez des patients avec des formes héréditaires ou sporadiques d'angiopathie amyloïde cérébrale, ou des formes héréditaires de maladie des petits vaisseaux ischémiques (40,41). La cause la plus fréquente de troubles cognitifs vasculaires est une

maladie des petites artères nommée CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) causée par une mutation du gène NOTCH3 (protéine impliquée dans le développement neural), engendrant des infarctus sous-corticaux et une leucoencéphalopathie sévère (42). Cette pathologie peut être considérée comme une forme « pure » de troubles cognitifs vasculaires ce qui explique qu'elle est utilisée dans certaines études comme modèle pour améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Il existe également une autre forme génétique plus rare d'artériopathie, où la mutation de HTRA1 conduit au développement de la CARASIL (*Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), associée également à l'apparition de troubles cognitifs et démences (43,44).

Les cas d'artériopathies permettent de mettre en évidence les liens directs entre l'apparition d'une lésion ischémique et les perturbations structurelles ou fonctionnelles secondaires. Néanmoins, ces cas restent des modèles d'études et les conclusions ne peuvent pas être extrapolées directement aux patients victimes d'un AVC présentant une étiologie souvent beaucoup plus complexe avec la présence de diabète, dyslipidémie ou hypertension, pouvant influencer également sur la cognition.

### ***2.3. La problématique du diagnostic des troubles cognitifs post-AVC***

L'un des problèmes majeurs qui découle de cette multitude d'atteinte est le diagnostic de ces troubles cognitifs post-AVC, qui s'avère très dépendant de la méthodologie utilisée.

Le *Mini Mental State Experiment* (MMSE) est l'un des tests les plus couramment utilisés mais a l'inconvénient d'avoir été créée pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Celui-ci met ainsi un fort accent sur les troubles mnésiques et les troubles du langage et non sur les dysfonctions

exécutives, marque caractéristique des troubles cognitifs vasculaires. En revanche, le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) est plus adapté puisqu'il teste un plus large panel de fonctions dont celles exécutives. Son utilisation a ainsi été recommandée pour le diagnostic clinique simple d'une altération cognitive au décours d'un AVC (14).

D'un autre côté, de nombreuses études soulignent l'intérêt d'utiliser une batterie de tests neuropsychologiques pour diagnostiquer et déterminer précisément le spectre des atteintes cognitives. Ces batteries sont constituées de tests divers dont le score est comparé à des bases de données normatives afin de déterminer l'existence d'une atteinte ou non d'une fonction cognitive précise. Un consensus d'experts a ainsi développé en 2006 une batterie harmonisée et spécifique aux troubles cognitifs post-AVC, disponible dans plusieurs langues. Cette batterie a été conçue avec des tests simples, permettant néanmoins de pouvoir retenir des informations concernant différents domaines à la fois (45). Encore peu utilisées dans la routine clinique, ces batteries offrent néanmoins des marqueurs puissants et précis de troubles cognitifs, à n'importe quel temps après l'AVC.

#### ***2.4. Classification des troubles cognitifs post-AVC***

L'une des caractéristiques des troubles cognitifs post-AVC est la multitude de fonctions cognitives pouvant être atteintes simultanément. Alors que les déficits cognitifs les plus légers correspondent majoritairement à une altération d'une seule fonction cognitive (46), la prévalence de patients présentant au moins 3 fonctions atteintes dans les 3 mois après l'AVC peut représenter jusqu'à 50% des patients avec un déficit cognitif (47). De plus, les combinaisons sont nombreuses créant un spectre d'atteinte particulièrement large et spécifique à l'AVC.



### 2.4.1. Les troubles mnésiques

Le système mnésique humain est séparé en deux systèmes : la mémoire à long terme et la mémoire à court-terme. La mémoire à long terme regroupe la **mémoire épisodique** (mémoire des évènements) qui implique le lobe temporal médian et le diencéphale, la **mémoire sémantique** (mémoire des évènements) qui implique le lobe temporal inférieur et latéral, et la **mémoire procédurale** (mémoire des automatismes moteurs) qui implique les ganglions de la base et le cervelet. La mémoire à court terme quant à elle correspond à la **mémoire de travail** (mémoire temporaire de multiples informations) qui implique le cortex préfrontal (48). Ces régions ont pu être identifiées par des études des répercussions cognitives de lésions cérébrales.

Selon les données de la littérature, environ 30% des patients présentent un trouble mnésique l'année suivant l'AVC (49). Cliniquement, une altération des fonctions mnésiques peut dans un premier temps s'évaluer avec les test MoCA et MMSE, mais nécessite une évaluation plus spécifique avec des tests comme le Grober & Buschke (50).

### 2.4.2. Les troubles exécutifs et praxiques

Les déficits exécutifs regroupent l'ensemble des altérations de multiples fonctions, allant de l'**apathie**, les **difficultés d'anticipation** et d'**initiation des tâches**, de l'**instabilité psychomotrice** aux **problèmes de contrôles émotionnels**. Ces altérations ont la particularité de dégrader significativement la vie quotidienne des patients. Principalement, le substrat neuronal de ces fonctions est localisé dans le cortex frontal. Néanmoins, le cortex préfrontal, pariétal et cingulaire semblent également participer à ces fonctions, tout comme les ganglions de la base à partir de boucles de régulation avec le cortex frontal (51,52).

Au décours d'un AVC, 20 à 40% des patients sont susceptibles de développer une dysfonction exécutive (53). Pour établir leur diagnostic, les batteries de tests neuropsychologiques semblent les plus appropriées étant donné l'étendue des fonctions. En ce sens, Roussel *et al* ont développé l'étude GREFEX visant à répertorier et étudier spécifiquement des altérations exécutives au décours d'un AVC (54).

Proche des fonctions exécutives et également altérée au décours d'un AVC, la **praxie** regroupe l'ensemble des fonctions qui régulent l'exécution volontaire d'un geste à un niveau élaboré. Même si peu d'études se sont penchées sur les déterminants lésionnels des apraxies, il semblerait qu'une atteinte du gyrus supramarginal, de l'aire motrice supplémentaire et du corps calleux engendre l'apparition de tels troubles (55).

### 2.4.3. Les troubles attentionnels

La prévalence des troubles attentionnels est la plus élevée à la phase aiguë et peut toucher jusqu'à 30% des patients à la phase chronique (56). Ces problèmes d'attention peuvent s'avérer handicapant et ralentissent la récupération cognitive de ceux-ci puisqu'ils expriment des difficultés à réaliser entièrement des tâches cognitives.

L'attention est un processus cognitif géré par le réseau attentionnel et ses deux composantes ventrales et dorsales. Le **réseau attentionnel dorsal** est structuré par le cortex frontal moyen, le sillon intra-pariétal et le cortex occipital. Le **réseau attentionnel ventral** est quant à lui principalement structuré autour du cortex frontal inférieur et du cortex temporal médian (57). Chacun des deux réseaux fonctionne de manière indépendante vis-à-vis de l'autre, et c'est l'équilibre des interactions entre ces deux systèmes qui permet de pouvoir contrôler de manière dynamique les informations sensorielles ascendantes et les tâches cognitives qui en découlent.

En termes de substrat lésionnel, peu d'études se sont intéressées aux mécanismes sous-jacents. Il a néanmoins été montré qu'une lésion du putamen est capable d'engendrer des troubles de l'attention chez l'enfant, suggérant un potentiel rôle des ganglions de la base dans la régulation de l'attention (58). Chez l'adulte, les lésions du cortex pariétal postérieur et des fibres le connectant sont connues pour engendrer l'émergence de déficits d'attention spatiale latéralisés (59).

#### 2.4.4. Les troubles du langage

Les troubles du langage induits par un AVC peuvent être nombreux et prendre différentes formes : l'**aphasie** (perte totale de l'expression et de la compréhension), l'**alexie** (difficulté de reconnaître un élément de langage), l'**agraphie** (incapacité d'écrire) ou encore l'**acalculie** (incapacité à reconnaître ou former des chiffres, ou effectuer des calculs élémentaires). De plus, il existe une multitude de formes d'aphasies, en fonction des régions touchées et des symptômes exprimés par le patient. Typiquement, une aphasie de Broca se caractérisera par une perte totale de la capacité d'expression et de formation de mots (60), tandis qu'une aphasie de Wernicke correspond à une incapacité de comprendre une phrase mais également d'en former (61). Ces troubles sont typiquement induits respectivement lors de lésion dans l'aire de Broca, située dans le cortex inférieur frontal *pars-triangularis* et *pars-opercularis*, et dans la section postérieure du gyrus temporal supérieur. Cependant, les données de la littérature montrent que des lésions localisées particulièrement dans le thalamus et le putamen peuvent engendrer des aphasies similaires (62).

Les troubles du langage sont fréquents au décours d'un AVC et peuvent toucher jusqu'à 80% des patients, mais sont néanmoins susceptibles de régresser dans certains cas grâce à une prise en charge rééducative adaptée (63).

### 2.4.5. Les troubles perceptifs

Parmi les troubles perceptifs post-AVC, les déficits de **perception visuelle** peuvent toucher de 30 à 85% des patients, et ce de manière pérenne (64,65). Ces déficits se caractérisent par des difficultés d'organisation et d'interprétation de l'information visuelle, se traduisant par des réponses comportementales inappropriées à l'environnement (66). Ces perturbations peuvent être évaluées à l'aide du test VOSP (*Visual Object and Space Perception*) qui mesure le niveau d'atteinte des perceptions des objets et de l'espace (67). Selon la littérature, les **fonctions visuoperceptives** feraient intervenir un réseau pariéto-frontal localisé préférentiellement dans l'hémisphère droit, *via* le faisceau longitudinal supérieur droit III (68).

Au décours d'un AVC, les patients sont également sujet au développement d'**agnosies**, notamment de perception des formes. Les quelques études réalisées mettent en avant le rôle de la partie ventrale de la région occipito-temporale, connue pour être impliquée dans les mécanismes complexes de reconnaissance des formes (69). Néanmoins, peu de données existent quant aux mécanismes associés à l'apparition de ces troubles au décours d'un AVC ischémique.

## **3. Apport de l'IRM dans la compréhension des mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs post-AVC**

Les premières études cliniques et épidémiologiques ont permis d'identifier divers facteurs comme l'âge, le sexe ou encore des mutations génétiques spécifiques comme facteurs de risques important pour le développement de troubles cognitifs post-AVC. Cependant, ces données ne nous apportent que peu d'informations sur les mécanismes conduisant un AVC à provoquer des anomalies de fonctions cognitives. En ce sens, l'IRM semble être un outil pertinent pour la compréhension de ces mécanismes.

L'imagerie IRM est une technique d'imagerie à l'heure actuelle largement disponible en routine clinique pour l'évaluation et le suivi des patients victimes d'AVC. Les études à base d'imagerie offrent une véritable lumière sur les mécanismes sous-jacents aux pathologies neurologiques, structurels comme fonctionnels.

### ***3.1. Imagerie de l'AVC***

#### **3.1.1. IRM des lésions ischémiques à la phase aiguë**

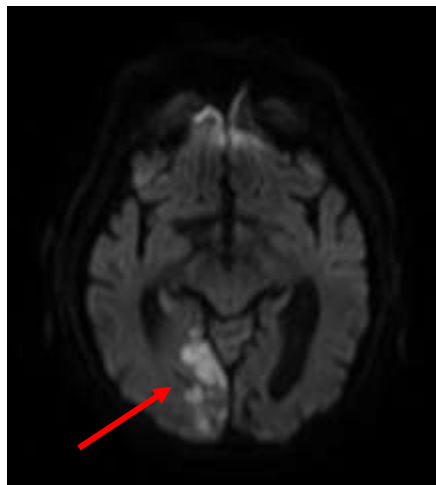


Figure 5 : **Séquence de diffusion DWI permettant de mettre en évidence un infarctus cérébral.** Cette séquence permet de révéler en hypersignal (flèche rouge) une lésion ischémique récente, correspondant une altération tissulaire. En effet l'arrêt de la perfusion sanguine provoque localement la formation d'un œdème cytotoxique, bridant la diffusion de l'eau. Source : cohorte STROKDEM, Pr Régis Bordet. Vue radiologique.

En IRM, la séquence de diffusion DWI (*Diffusion-Weighted Imaging*) offre un outil de mesure précis et spécifique du volume de l'infarctus cérébral. Cette séquence, utilisée à la phase aiguë, fait ressortir la zone lésée en hypersignal par rapport au reste du parenchyme (figure 5). L'arrêt brutal de l'apport sanguin va provoquer l'apparition locale d'un œdème cytotoxique, provenant de l'augmentation du volume cellulaire suite à l'hypoxie. Cet œdème va ainsi localement perturber la diffusion de l'eau et créer un contraste avec le parenchyme sain. Si cette séquence est beaucoup utilisée en routine clinique pour évaluer l'étendue de la lésion à la phase aiguë, elle peut être utilisée dans un but de détermination précise du volume de la lésion. La segmentation de la lésion en

diffusion permet de pouvoir la considérer non plus à l'échelle du territoire vasculaire mais à l'échelle du voxel dans le parenchyme. Grâce aux systèmes de co-recalage et d'échantillonnage, les résolutions des masques de segmentation peuvent atteindre le millimètre. A partir de ces masques de lésions, il est possible de rechercher des corrélations entre la présence d'une lésion à l'échelle du voxel, et un score cognitif. Cette approche, nommée *Lesion Symptom Mapping* (LSM) est couramment utilisée pour étudier les liens entre un déficit et la localisation d'une lésion. Brièvement, cette méthode teste statistiquement sur chaque voxel la corrélation entre la présence de lésions sur ce voxel et un score cognitif (70).

Quelques études ont cherché à étudier la corrélation entre la location de l'infarctus à la phase aiguë en IRM de diffusion et les fonctions cognitives à la phase chronique. Si les données de volumes lésionnels n'apportent que rarement une information utile à visée prédictive (71), les études tirées de la littérature semblent montrer que l'utilisation de la localisation de la lésion comme marqueur direct ne serait pertinente que dans le cas de troubles du langage et moteurs. En effet, Hope *et al* ont développé une méthodologie permettant de prédire à partir des cartes de lésions les éventuels troubles du langage (72). Au niveau de la cognition, seul Munsch *et al* ont réussi à définir certaines localisations d'infarctus comme étant associées à un score MoCA altéré 3 mois post-AVC (73).

### 3.1.2. Imagerie des lésions de la substance blanche

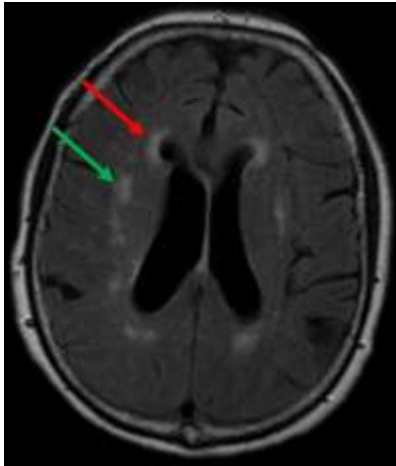


Figure 6 : **Image de séquence FLAIR mettant en évidence les altérations structurales de la matière blanche.** Ces altérations apparaissent ainsi en hypersignal au niveau périventriculaire (flèches rouges) ou du parenchyme profond (flèche verte). Source : protocole STROKDEM, Pr Régis Bordet. Vue radiologique.

Les séquences pondérées T2 et notamment FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) sont très utiles pour la détection des lésions cette fois de la substance blanche et des cavités cystiques. La séquence FLAIR est une séquence pondérée T2 avec une suppression du signal de l'eau libre (comme le liquide céphalorachidien) permettant d'évaluer l'état du parenchyme cérébral sous-jacent, et d'identifier des hypersignaux de la substance blanche ou des lacunes des noyaux gris centraux (figure 6). En termes physiopathologiques, ces hyperintensités représentent une perte axonale et une démyélinisation locale. Leur présence est associée à l'apparition de déficits cognitifs voire de démence (74). En routine clinique, l'étendue des altérations est évaluée par l'échelle de Fazekas (75). Cette échelle cote de 0 à 3 (0 pour absence d'hyperintensités et 3 pour présence de lésions étendues) pour le parenchyme distinctement périventriculaire et profond. Sudo *et al* ont mis ainsi en évidence une corrélation entre le score de Fazekas et l'apparition de troubles cognitifs, et plus particulièrement des fonctions exécutives (76). Une étude récente a également montré l'existence d'une corrélation entre l'échelle *Cardiovascular Health Study*, témoignant en partie du niveau d'hyperintensité, et la survenue de troubles du langage post-AVC (77).

Au niveau physiopathologique, les mécanismes sont encore assez mal compris. Lambert *et al* ont néanmoins pu montrer une corrélation entre les atteintes de la substance blanche et une atrophie cortex pariétal, de l'insula et du noyau caudé dans un contexte de maladie des petites artères (78). Cependant, aucun lien avec l'apparition de troubles cognitifs n'a été mis en évidence. De plus, peu d'études ont exploré les interactions pouvant exister avec la lésion ischémique et leur effet combinés.

### ***3.2. Conséquences distribuées de l'AVC***

Les altérations structurelles du parenchyme secondaires à l'AVC ne semblent cependant pas se restreindre à la lésion. En effet, comme dans d'autres pathologies neurodégénératives, il existerait une atrophie corticale secondaire à la survenue d'une lésion et corroborée aux troubles cognitifs (79,80). Ces résultats montrent qu'au-delà du concept de *lesion-symptom mapping* (LSM), les anomalies de fonctions cognitives et comportementales ne seraient pas restreintes à des lésions dans des zones anatomiques définies, mais seraient plutôt gérées par des modifications globales et distribuées dans le cerveau.

Une des voies prometteuses pour mieux comprendre comment une lésion locale peut avoir des effets distribués, est l'étude de l'organisation et de la connectivité fonctionnelle cérébrale. L'avènement de l'IRMf a en effet permis de mettre en évidence que les fonctions cognitives



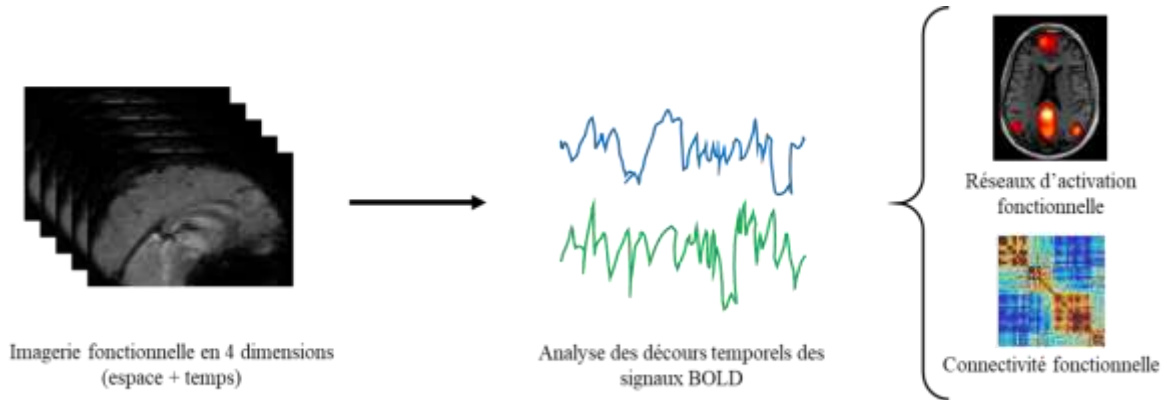


Figure 7 : **Illustration résumant le processus d'analyse de la connectivité des réseaux fonctionnels.** Lors de l'acquisition, un volume 3D est acquis plusieurs fois, générant une image en 4 dimensions avec le signal BOLD de chaque voxel dans le temps. Après un post-traitement (non représenté) des signaux, ceux-ci sont extraits au niveau de chaque voxel ou région d'intérêts. À partir de ces décours temporels, il est notamment possible à partir de méthodologies d'analyses en composantes indépendantes de retrouver différents réseaux d'activation. Il est également possible de mesurer la corrélation entre les signaux de régions deux à deux pour bâtir une matrice de connectivité, composée des coefficients de corrélations où plus ceux-ci sont élevés et plus les deux régions sont connectées.

n'étaient pas forcément sous-tendues par des activations de régions uniques et spécifiques, comme soutenu par la théorie « localisationniste » des neurosciences faisant suite aux travaux de Paul Broca et Carl Wernicke. En effet, les fonctions cognitives seraient plutôt assurées par des activations conjointes de régions, sous forme de réseau. Par exemple, les fonctions d'attention sont assurées par le réseau attentionnel dorsal et ventral, mettant en jeu une communication entre diverses régions.

Grâce à l'imagerie fonctionnelle, il est possible d'étudier l'activation et la connectivité fonctionnelle des régions cérébrales, au repos ou lors d'une tâche. Concrètement, l'activation neuronale est reflétée par une augmentation du signal BOLD (*Blood-Oxygen Level Dependent*), provenant d'une variation locale du ratio entre hémoglobine et désoxyhémoglobine suite à l'activation. La mesure des corrélations temporelles du signal BOLD entre les différentes régions, notamment au repos, a permis l'émergence d'outils puissants pour comprendre l'organisation fonctionnelle cérébrale (figure 7). L'IRMf d'activation permet de mettre en évidence des systèmes particuliers, lors de tâches réalisées durant l'examen IRM. Cependant, son utilisation dans le cadre de l'AVC peut s'avérer compliquée, demandant à ce que les sujets puissent être capables de les

réaliser. De plus, l'existence de mécanismes de compensation peut compliquer l'analyse des résultats. Nous nous consacrerons ici uniquement à l'étude de la littérature sur l'imagerie fonctionnelle de repos.

Les données actuelles permettent de distinguer deux schémas d'atteintes caractéristiques : (1) une réduction de la connectivité interhémisphérique en particulier entre régions homologues dans chaque hémisphère, (2) une altération de la connectivité de réseaux de repos même dans le cas d'une bonne récupération clinique.

### 3.2.1. La réduction de connectivité interhémisphérique post-AVC

L'apparition de changements et d'une réduction des connexions fonctionnelles interhémisphériques suite à l'AVC a été largement démontré dans de nombreuses études chez l'animal puis l'Homme (81,82). Van Meer *et al* ont observé une réduction de cette connectivité entre hémisphères dans un modèle expérimental de rats ischémiés, en particulier entre la région somatosensorielle ipsilatérale à l'AVC et son homologue dans l'hémisphère controlatéral, au cours des premiers jours après l'AVC. En revanche, après récupération des fonctions sensorimotrices, le niveau de connectivité interhémisphérique restait sensiblement inférieur à celui *ante-AVC* (83). Chez l'Homme, les résultats sont similaires et montrent l'existence de perturbations interhémisphériques distribuées et d'une réorganisation des connexions fonctionnelles très tôt après l'AVC. La manière dont la combinaison de destruction/réorganisation des connexions s'opère semble être associée et corrélée avec l'atteinte finale des fonctions sensorimotrices (84,85).

De plus, cette perte de connectivité fonctionnelle interhémisphérique ne se limiterait pas aux atteintes sensorimotrices puisque de telles modifications ont également été retrouvées dans des troubles attentionnels et du langage (84,86). Dans ce contexte, Siegel *et al* ont mis en évidence l'existence de connexions fonctionnelles interhémisphériques altérées de manière spécifique à

chaque domaine cognitif (e.g. mémoire verbale, mémoire visuelle, langage, etc), montrant que l'apparition de troubles cognitifs s'apparenterait plus à pertes de connexions interhémisphériques qu'intrahémisphériques (25).

Cependant, peu de connexions spécifiques et mesurables peuvent être définies, rendant compliqué l'utilisation de cette altération comme marqueur.

### 3.2.2. Les effets de l'AVC sur les réseaux fonctionnels de repos

L'imagerie fonctionnelle a pu mettre en évidence que les fonctions cognitives étaient sous tendues par l'activation de réseaux cérébraux spécifiques à chacune, dont certains sont mesurables au repos. En 2007, He *et al* montrent pour la première fois que l'héminégligence spatiale post-AVC était associée à des anomalies de connectivité d'un réseau attentionnel dorsal, et ce à distance de la lésion initiale (87). Egalement, Nomura *et al* ont pu démontrer que la survenue d'AVC aux localisations différentes pouvaient engendrer des perturbations fonctionnelles similaires (88). Depuis, les études de la connectivité fonctionnelle se sont consacrées aux effets de l'AVC sur différents réseaux de repos.

L'un d'entre eux, le *Default-Mode Network* (DMN), a fait l'objet d'une attention particulière. Ce réseau, actif uniquement en l'absence de tâche, est bien connu de la littérature puisqu'il a été défini comme marqueur fiable de présence de troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ou encore dans la sclérose en plaques (89,90). Anatomiquement, ce réseau est constitué de régions du lobe temporal médian, du cortex préfrontal médial, du cortex cingulaire postérieur, du précuneus et de régions du lobe pariétal (figure 8).

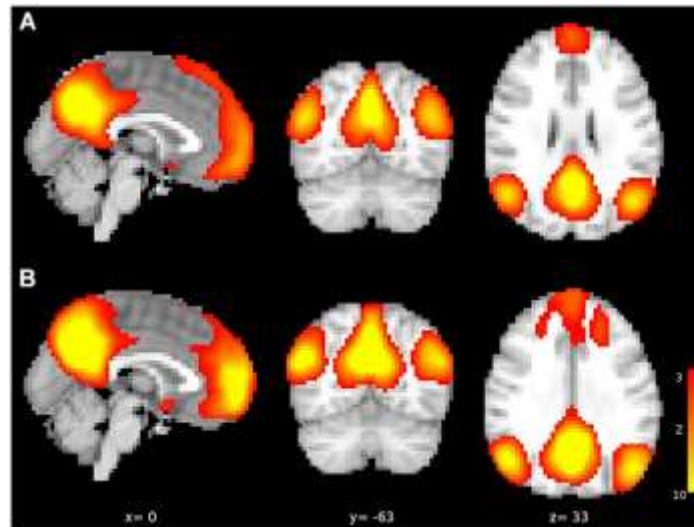


Figure 8 : Carte de connectivité du Default-Mode Network. L'échelle de couleur représente statistiquement le niveau d'appartenance de chaque voxel à ce réseau. Source : Vidal-Piñeiro *et al.*, 2014

Dans le contexte de l'AVC, une réduction de son activité a été rapportée chez des patients présentant un trouble cognitif global post-AVC par rapport à d'autres patients n'en présentant pas (91,92). Cette réduction de connectivité concerne particulièrement les connexions interhémisphériques du précuneus, du lobe pariétal et du thalamus (93).

Le DMN, comme tous les autres réseaux de repos, a la particularité d'avoir une activation plus ou moins corrélée avec d'autres réseaux. Les communications inter-réseaux sont essentielles pour la bonne transition entre états cérébraux, comme par exemple entre le repos et une tâche cognitive. Ainsi, la survenue d'un AVC semble perturber ce dialogue entre réseaux, comme par exemple entre le DMN, le réseau fronto-pariétal et le réseau attentionnel (94). Les déficits cognitifs semblent ainsi être plus importants quand la connectivité inter-réseau est impactée, comme dans le cas de l'héminégligence spatiale (95,96).

Si plusieurs réseaux peuvent être atteints en même temps, c'est qu'il existe des régions ayant pour fonction de les connecter. Ces régions nommées « hubs », ont la propriété de faciliter la diffusion d'une information entre réseaux (97). Différents hubs majeurs ont pu être identifiés tels que le

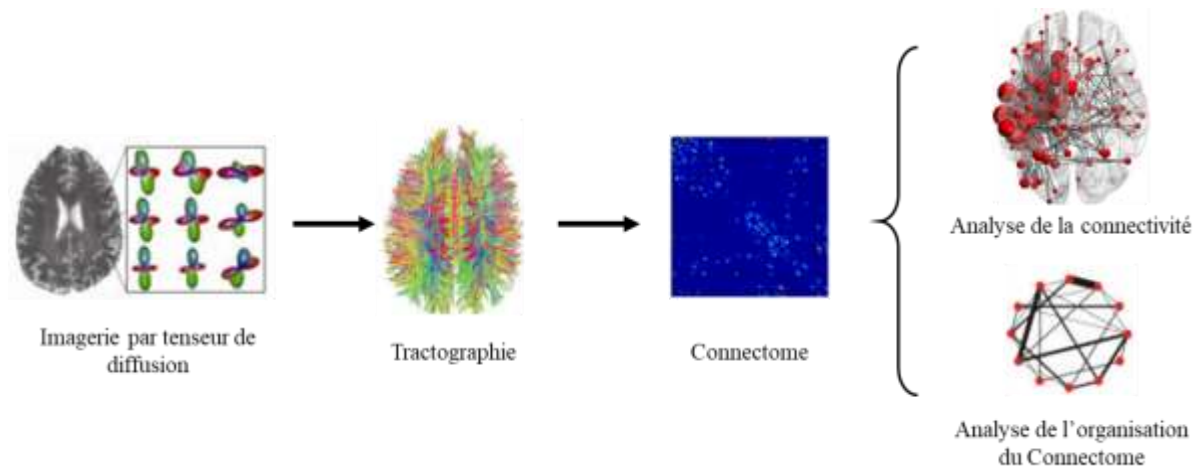
précuneus, le cortex cingulaire antérieur ou le cortex pariétal postérieur (97). La survenue d'un infarctus dans ces régions est donc à même d'engendrer des déficits fonctionnels distribués. Par exemple, des lésions atteignant spécifiquement le cortex pariétal postérieur semblent provoquer des modifications de connectivité du DMN et du réseau central exécutif, en lien avec l'apparition ultérieure d'une démence (98).

Pour finir, des anomalies de connectivité fonctionnelle peuvent également apparaître au niveau de l'organisation topologique, c'est-à-dire de la façon dont les régions sont connectées ensemble. En effet, à la phase aiguë post-AVC, la topologie globale et locale du précuneus ainsi que du gyrus de Heschl, semblent perturbée comparé à des sujets sains (99). Cette perte d'organisation se caractérise principalement par une perte d'efficience, c'est-à-dire de capacité de l'information à circuler facilement à travers le réseau. A la phase chronique, ces anomalies ont tendance à persister, traduisant une incapacité du réseau à se réorganiser (100). Les liens avec les troubles cognitifs sont encore peu compris, mais ces anomalies topologiques semblent favoriser leur apparition (100).

### ***3.3. L'hypothèse de la diaschisis***

Il y a plus de 100 ans, le neurologue Constantin von Monakow introduit le concept de *diaschisis* (ou diaschèse), représentant l'inhibition fonctionnelle soudaine d'une région cérébrale à distance d'une lésion, mais possédant un lien anatomique ou physiologique, direct ou indirect avec la zone lésée (101). Au vu des nombreuses évidences en faveur de répercussions fonctionnelles distribuées de l'AVC, l'hypothèse majeure à l'heure actuelle est que ces perturbations fonctionnelles soient engendrées par des déconnexions spécifiques de fibres de communications par la ou les lésions.

Dans un premier temps, il a été établi que la neurodégénérescence du tissu cortical secondaire à un infarctus cérébral proviendrait finalement d'une altération des faisceaux de fibres connectées à



*Figure 9 : Illustration résumant le processus de création du connectome à partir de l'imagerie par tenseur de diffusion. La mesure de la diffusion dans les différentes orientations lors de l'acquisition permet de créer une « tractographie », représentation visuelle des fibres de communications colorées en fonction de leur direction de propagation. A partir d'une segmentation, il est possible de créer un « connectome », représenté par une matrice de connectivité contenant par exemple la densité ou le nombre de fibres connectant deux régions cérébrales. Cette matrice de connectivité permet dans un premier temps d'analyser la connectivité en elle-même, en recherchant par exemple des connexions altérées au niveau de leur densité. Dans un second temps, il est possible à l'aide de la théorie des graphes d'étudier l'organisation de cette connectivité structurelle. Adapté de Cao et al., 2014*

ces régions par la lésion (102). Cette neurodégénérescence de régions distales se traduit à la fois par une réduction de l'épaisseur corticale (103) et de la morphologie des sillons (104,105). Dès lors, des études ont également montré que la présence d'une atrophie corticale pouvait être prédictive de l'apparition de troubles cognitifs post-AVC (80,104,106), amenant des indices supplémentaires pour une médiation des troubles cognitifs post-AVC par les déconnexions de fibres de communication (107,108).

Les fonctions cognitives, au-delà d'être sous-tendues par l'activation de réseaux fonctionnels, sont connues pour être dépendante d'une bonne efficacité de communication à travers les fibres de communication. En cela, l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*) offre l'opportunité de pouvoir étudier la connectivité structurale cérébrale. Il s'agit d'un type d'imagerie basé sur la mesure de diffusion de l'eau dans le tissu, permettant de pouvoir inférer sur chaque voxel l'orientation préférentielle de diffusion de l'eau. Les méthodes de post-traitement permettent

par la suite de pouvoir retracer voxel par voxel la trajectoire tridimensionnelle des fibres et retracer *in fine* le « Connectome », c'est-à-dire le réseau structurel cérébral total (figure 9).

Après la survenue d'un AVC, une désorganisation globale du Connectome peut s'opérer. Cette désorganisation se traduit particulièrement par une réduction de l'efficacité globale, indice représentant la capacité de l'information à circuler à travers les réseaux de fibres (108,109). Cette destructuration a également pu être observée à une échelle plus locale, au niveau de régions précises telles que l'hippocampe et du lobule paracentral. L'apparition de troubles cognitifs semble être potentiellement liée à ces altérations d'organisation de communication cérébrale, puisque l'indice d'efficacité globale, voire locale, est prédictif du devenir cognitif d'un patient dans un contexte de maladie des petites artères (110).

Au-delà d'une désorganisation du Connectome à l'échelle globale, Kuceyeski *et al* ont démontré que l'apparition de troubles cognitifs pouvait s'accompagner également d'une diminution de connectivité structurelle de diverses régions spécifiques (111). A l'aide d'algorithmes d'apprentissage machine, cette étude a pu mettre en évidence un lien particulier entre des déconnexions structurelles du lobe frontal droit et une altération des fonctions de la vie quotidienne (112).

Pour finir, si la perte d'afférence de régions peut aider à expliquer l'apparition de troubles cognitifs, l'atteinte particulière des fibres et faisceaux est également à prendre en compte. En ce sens Yourganov *et al*, à l'aide d'une méthodologie statistique multivariée, ont mis en exergue des atteintes de des fibres reliant le gyrus précentral et le cortex frontal inférieur gauche, dans le cas d'atteinte de la fluence verbale.

## 4. Synthèse

Marqueur	Références	Commentaire
Volume de la lésion	26,28,30	Pas de lien direct avec les troubles cognitifs. Peu de données sur un bénéfice dans les modèles prédictifs.
Localisation de la lésion	29,32,33	Les liens directs entre localisation et troubles cognitifs sont faibles.
Hyperintensités de la substance blanche	78,79,109	Existence d'une corrélation entre leur intensité et la cognition. Nécessité de mieux comprendre les mécanismes.
Atrophie Corticale	80,102,106	L'atrophie corticale est connue et semble provenir de la perte secondaire de fibres d'afférence.
Connectivité fonctionnelle interhémisphérique	25,83,85	Lien confirmé avec les troubles cognitifs, mais pas de marqueurs définis.
Réseaux fonctionnels de repos	92,94,95	Marqueurs sensibles mais peu spécifiques à la pathologie.
Atrophie lobe temporal médian	114–116	Nombreuses études histo-pathologiques et précliniques suggèrent un rôle dans les troubles cognitifs.
Connectivité structurelle	112,113,117	Existence de données sur un effet de diaschisis de l'AVC, pas encore de données sur les fonctions cognitives.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents marqueurs de troubles cognitifs post-AVC identifiés dans la littérature.

Les données de la littérature ont bien établi le risque d'apparition de troubles cognitifs au décours d'un AVC, avoisinant les 50% 6 mois après AVC et 30% quelques années plus tard. Ces troubles ont la particularité d'être variés en affectant une multitude de fonctions différentes, de la mémoire au langage en passant par l'attention les perceptions visuospatiales.



La majorité des études réalisées se sont particulièrement focalisées dans un premier temps sur les caractéristiques des lésions provoquées par l'AVC, en recherchant des corrélations entre le volume ou la localisation des lésions et les troubles cognitifs survenant. Cependant, seulement deux études ont réussi à établir concrètement un lien entre la localisation de la lésion dans le parenchyme cérébral et une atteinte cognitive globale. Les dernières montrent également que le volume de la lésion ischémique n'apporte finalement aucune information dans la compréhension des troubles cognitifs. A l'heure actuelle, le volume et la localisation de la lésion ischémiques ne semblent pas être des marqueurs pertinents pour élucider les mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs post-AVC (tableau 1).

Plusieurs études se sont penchées sur les répercussions structurelles secondaires aux AVC, et ont pu mettre en évidence diverses altérations, notamment au niveau de la substance grise via l'atteinte de fibres communicantes. Egalement, l'hippocampe semblerait être particulièrement atteint au décours d'un AVC ayant lieu à distance, et dont son altération pourrait être liée à l'apparition de troubles cognitifs. Néanmoins aucun lien clair n'a pu être mis en évidence.

D'un autre côté, l'avènement de l'imagerie fonctionnelle a permis de montrer dans un premier temps que les fonctions cognitives complexes étaient assurées par l'activité de réseaux distribués dans le cerveau plutôt que par des régions uniques. Dans un second temps, la littérature a avancé de nombreuses preuves d'altérations de la connectivité fonctionnelle et structurelle, retrouvées notamment à la phase chronique post-AVC. Plus particulièrement, des réseaux de repos bien définis comme le DMN ont pu être identifiés comme marqueurs d'apparition de troubles cognitifs. Cependant, en plus d'être retrouvés également dans d'autres pathologies, ces marqueurs ne permettent de comprendre une physiopathologie potentiellement bien spécifique à l'AVC.

## *Chapitre 2 : Objectifs et méthodologie*

### **1. Objectifs**

L'IRM a pu contribuer à la recherche de marqueurs en vue d'une meilleure compréhension des processus physiopathologiques pouvant amener à l'apparition de troubles cognitifs. Comme précisé précédemment, la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire sont deux pathologies souvent co-occurentes, et l'une des structures typiquement atteintes dans la maladie d'Alzheimer est l'hippocampe. De nombreuses études se sont ainsi intéressées à l'intégrité de cette structure en lien avec l'apparition de maladie d'Alzheimer.

Le **premier objectif** de cette thèse était d'étudier l'intégrité structurelle de l'hippocampe et du cortex entorhinal adjacent chez des patients présentant un trouble cognitif 6 mois après un AVC. Notre hypothèse principale était qu'il existerait une réduction du volume de l'hippocampe et une atrophie spécifique chez ces patients par rapport à des patients cognitivement sains au même temps post-AVC. De plus, nous avons cherché à mettre en évidence une altération structurelle du cortex entorhinal, structure adjacente à l'hippocampe et clé dans le processus neurodégénératif de la maladie d'Alzheimer.

Le **deuxième objectif** consistait, après avoir identifié les altérations structurelles existantes, à analyser les altérations de connectivité fonctionnelle pouvant exister chez des sujets présentant un trouble cognitif 6 mois après un AVC par rapport à ceux n'en présentant pas. En effet, il semble de plus en plus probable qu'un AVC ischémique, quel que soit sa taille et sa localisation, puisse provoquer des altérations au sein de certaines régions et de certaines fonctions sans aucun lien

direct avec la région initialement touchée par l'infarctus. L'hypothèse est (i) qu'il existe de potentielles modifications de l'organisation topologique de la connectivité fonctionnelle cérébrale associé à un trouble cognitif, et (ii) que l'apparition de ces déficits est associée à l'existence d'un réseau fonctionnel spécifiquement altéré.

Le **troisième objectif** était de tester de nouveaux algorithmes d'apprentissage machine en utilisant les marqueurs identifiés dans les objectifs précédents afin de prédire le devenir cognitif au long terme des patients victimes d'un AVC. En effet, au-delà de pouvoir définir *in vivo* des marqueurs diagnostiques, l'intérêt de l'IRM est de pouvoir définir des marqueurs pronostiques et prédictifs grâce à l'utilisation d'algorithmes d'intelligence artificielle. Alors que peu d'études se sont consacrées à la prédiction au long terme des troubles cognitifs post-AVC. Nous émettons donc l'hypothèse que le réseau fonctionnel identifié puisse être prédicteur du statut cognitif du sujet 36 mois après un AVC. De plus, une grande majorité des études sur les troubles cognitifs à la phase chronique post-AVC ne prennent pas en compte spécifiquement les fonctions cognitives atteintes. Nous émettons ainsi l'hypothèse que les mécanismes physiopathologiques peuvent être différents selon les fonctions cognitives touchées.

## **2. Données utilisées pour cette étude**

L'ensemble des analyses ont été réalisées à partir de données provenant de la cohorte STROKDEM (« Etude des facteurs influençant l'apparition de démences post-AVC », ClinicalTrials.gov #NCT01330160). Il s'agit d'une étude monocentrique à Lille, coordonnée par le Pr Régis Bordet et consistant brièvement en le suivi clinique, biologique, neuropsychologique et radiologique sur 5 ans de patients ayant subi un premier AVC ischémique.

## 2.1. Inclusion et suivi

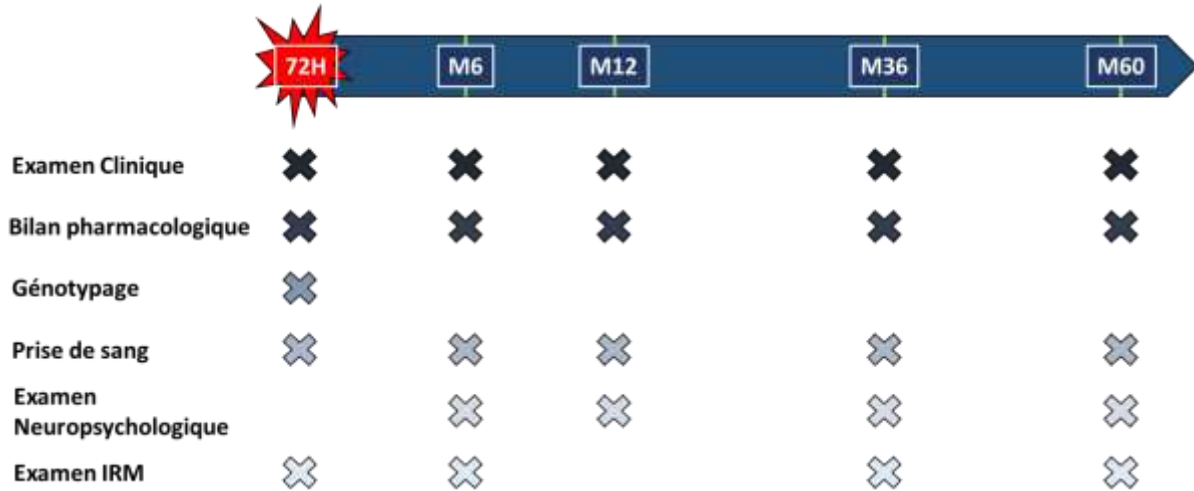


Figure 10: Récapitulatif du suivi des patients inclus dans le protocole STROKDEM, présentant les différents temps de suivis et les examens réalisés.

Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent respecter les critères d'inclusion suivant : avoir subi un accident ischémique dans les dernières 72 heures, être âgé de 18 ans minimum, ne pas avoir subi d'AVC antérieurement, ne pas présenter de signes de démence (déterminé par un IQCODE inférieur ou égal à 64), ne pas présenter une hémorragie secondaire à l'AVC, ne pas avoir des contre-indications à l'examen IRM et parler français. L'ensemble des patients inclus ont signé un consentement d'accord auprès du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV (référence : 2009-A0011-56, 17 Mars 2009).

Comme résumé dans la figure 10, les patients réalisent un premier bilan clinique, biologique et une imagerie IRM 72 heures après AVC. Puis 6, 12, 36 et 60 mois post-AVC un bilan neuropsychologique et cognitif complet est réalisé.

## 2.2. Evaluation neuropsychologique des sujets

<b>Domaine Cognitif</b>	<b>Test</b>
<b>Langage</b>	Token Test
	Test de dénomination orale
<b>Praxie</b>	Test de Mahieux
	Test de fluence verbale
<b>Fonctions exécutives</b>	« Trail Making Test »
	Test de Stroop
<b>Attention</b>	« Digit Symbol Naming »
	Test de Zazzo
<b>Mémoire épisodique</b>	Test de Grober & Buschke
<b>Gnosie</b>	Test VOSP
<b>Fonctions visuo-perceptives</b>	Test VOSP

Tableau 2 : Résumé des principaux tests neuropsychologiques utilisés pour évaluer les troubles cognitifs dans la cohorte STROKDEM.

A partir de 6 mois post-AVC et pour chaque temps du suivi, un diagnostic des fonctions cognitives a été réalisé à partir de tests neuropsychologiques. Ceux-ci sont récapitulés dans le tableau 2. Sept domaines cognitifs ont été définis : la mémoire, le langage, la praxie, l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions de reconnaissances et les capacités visuospatiales.

Les scores de chaque test ont été comparés par rapport à une base de données française normative appariée en âge, sexe et niveau d'éducation. Un diagnostic de trouble cognitif a été posé lorsque qu'au moins un des domaines est affecté, c'est-à-dire un score en deçà de 1,65 fois la déviation standard en dessous de la moyenne des données normatives.

### 2.3. Suivi en imagerie IRM des sujets

Series name	Voxel size mm	matrix	TR/TE ms	Sense factor	Slices	Dyn scan time ms
3DT1	1 x 1 x 1	256 x 256	3500 / 19	2	160	-
FLAIR	0.65 x 0.99 x 4	352 x 182	11000 / 125	1.2	38	-
DWI	2.55 x 2.04 x 4	112 x 89	3000 / 55	2	38	-
T2 *	0.94 x 1.16 x 4	244 x 158	1120 / 16	1	38	-
DTI	2 x 2 x 2	128 x 128	12000 / 55	2	75	-
ARM	0.7 x 0.7 x 0.7	456 x 456	4.1 / 1.58	2	110	-
T1 Post Gado	1 x 1.25 x 4	232 x 146	610 / 10	1	38	-
3D T2	1 x 1 x 1	250 x 250	2500 / 365	2	210	-
T2 coronal	0.6 x 0.74 x 3	384 x 240	3275 / 80	1	40	-
IRMf	3 x 3 x 3	64 x 64	2400 / 30	2	40	2400

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des séquences IRM utilisées dans le protocole STROKDEM. mm = millimètre, TR = temps de répétition, TE = temps d'écho, ms = millisecondes.

Une IRM cérébrale a été réalisée au sein de la plateforme recherche 72 heures puis 6, 36 et 60 mois après AVC. L'ensemble des images ont été acquises sur une IRM 3 Tesla Philips (Achieva, Philips, Pays Bas) avec une antenne tête-cou 16 canaux.

Pour les temps M6, M36 et M60 le protocole d'imagerie était similaire et comprenait les séquences sans injection suivantes : 3DT1 écho de gradient (EG), T2\*, IRM fonctionnelle (IRMf) de repos, tenseur de diffusion (2\*15 directions) et FLAIR. Au temps 72 heures après AVC, le protocole IRM comprenait des séquences 3DT1 à écho de gradients sans injection, T2\*, FLAIR, Diffusion ainsi qu'une séquence de tenseur de diffusion réduite à 1\*15 directions (tableau 3) et une séquence d'Angiographie par Résonance Magnétique avec injection de gadolinium

Au cours de cette thèse, deux extractions de base de données ont été réalisées. La première eu lieu en Juillet 2016 et a permis la récupération de données de 90 patients dans un premier temps. Suite au suivi des inclusions, une deuxième extraction de base a permis la récupération des données de 204 patients. Les détails cliniques et démographiques des patients sont présentés dans les parties respectives.

## ***Chapitre 3 : Résultats***

### **1. Atteintes du lobe temporal médian dans les troubles cognitifs post-AVC**

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans en co-premier auteur, dans la revue *Translational Stroke Research* :

Delattre C, Bournonville C, Auger F, Lopes R, Delmaire C, Henon H, *et al.* Hippocampal Deformations and Entorhinal Cortex Atrophy as an Anatomical Signature of Long-Term Cognitive Impairment: from the MCAO Rat Model to the Stroke Patient. *Translational Stroke Research* 2018;9:294-305.

#### ***1.1 Introduction***

Cette première étude s'est intéressée à étudier l'intégrité structurelle du lobe temporal médian, plus particulièrement de l'hippocampe et du cortex entorhinal, dans un contexte de troubles cognitifs post-AVC.

L'hippocampe est une structure localisée dans le lobe temporal médian, et connue pour être le siège de fonctions mnésiques, notamment épisodiques, et de repérage spatial. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, une atteinte précoce de l'hippocampe est communément retrouvée, également associée à l'apparition de troubles cognitifs légers.

De nombreuses études ont montré un lien entre la survenue d'un AVC et la réduction du volume de l'hippocampe. L'étude de Blum *et al* a suggéré, à partir de plus de 600 personnes âgées non démentes, qu'il existait un lien entre la présence d'infarctus cérébraux, leur volume et une atrophie de l'hippocampe, indépendamment de l'apparition de troubles mnésiques (116). A l'échelle cellulaire, cette atteinte structurale proviendrait d'une atrophie préférentielle des couches CA1 et CA2 de l'hippocampe, comme cela a pu être démontré chez des patients développant une démence au décours d'un AVC (114,115). Enfin, des travaux internes au sein de notre plateforme ont montré que le volume des neurones de l'hippocampe pouvait être réduit et corrélé à l'apparition d'atteinte mnésique dans un modèle d'ischémie chez le rat (MCAO, *Middle Cerebral Artery Occlusion*).

En revanche, la seule étude du volume de l'hippocampe n'est pas suffisante pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'origine des troubles cognitifs post-AVC. A cet égard, l'imagerie IRM offre de nombreuses perspectives. Dans notre étude, des altérations subtiles et surtout focales de l'hippocampe ont pu être détectées à partir de méthodes d'analyse de forme, ayant déjà fait leurs preuves dans l'étude des phases précoces de maladie d'Alzheimer (118,119). Les altérations structurelles les plus fines de l'hippocampe peuvent ainsi être détectées, et aider au pronostic de transformation en démences dans certaines cas (120).

Le premier objectif de cette étude était d'étudier les potentielles modifications morphologiques de l'hippocampe chez des sujets présentant un trouble cognitif 6 mois après un AVC, par rapport à des sujets n'en présentant pas également après un AVC.

Parallèlement à cette étude chez l'Homme, nous avons entrepris une analyse de forme similaire à l'Homme mais dans un modèle de rats ischémiés MCAO. Cette approche transversale a permis d'explorer plus précisément les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'atrophie de l'hippocampe après un AVC



En plus des changements hippocampiques, le cortex entorhinal, adjacent ventralement et antérieurement à l'hippocampe, semble également jouer un rôle dans l'apparition de troubles cognitifs, notamment dans la maladie d'Alzheimer. Dans ce cadre, notre deuxième objectif dans cette étude était d'étudier spécifiquement l'intégrité structurelle du cortex entorhinal chez des sujets avec troubles cognitifs pots-AVC par rapport à des sujets n'en présentant pas.

## ***1.2. Matériel et Méthodes***

### **1.2.1. Acquisition IRM des sujets**

Pour cette étude, les images pondérées T1 et T2 d'IRM cérébrale de 90 sujets inclus dans le protocole STROKDEM (détails dans le Chapitre 2), réalisées 6 mois après AVC ont été réalisées.

Voici les caractéristiques des séquences :

- 3D T1 à écho de gradients : temps de répétition 9.84ms, temps d'écho 30ms, taille des voxels 1x1x1 mm, taille de la matrice 265x256x160 voxels
- T2\* : temps de répétition 2500ms, temps d'écho 367.68ms, taille des voxel 0,78x0,78x1mm, taille de la matrice 320x320x210 voxels

Les images ont été segmentées anatomiquement à l'aide du logiciel Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) en suivant le « pipeline » du Human Connectome Project (121). Brièvement, celui-ci permet d'intégrer des images pondérées T2 afin d'améliorer la qualité de segmentation du cortex, grâce au meilleur contraste à la frontière cortex/liquide céphalorachidien de ces images.

### 1.2.2. Rats et modèle MCAO

Dans cette étude transversale, 36 rats ont été parallèlement répartis de façon aléatoire dans un groupe contrôle et un groupe subissant une occlusion chirurgicale de l'artère cérébrale moyenne droite. Pour cela, après anesthésie au chloral hydrate, un monofilament est introduit pendant 1h jusqu'à l'ostium de l'artère cérébrale moyenne droite, avant que la reperfusion ne soit réalisée. Le groupe de rats contrôle a également subi la même chirurgie, mais sans introduction du monofilament. Cette procédure était réalisée en accord avec la directive européenne (2016/63UE) et a été approuvée par le comité d'éthique en expérimentation animale du Nord-Pas-de-Calais (Lille, France ; ref : 00455.02).

Vingt-quatre heures puis 6 mois après chirurgie, une IRM cérébrale était réalisée chez les rats ischémiés et non ischémiés sur une machine 7T dédiée au petit animal à Lille (Bruker, Ettlingen, Allemagne). Les animaux ont été anesthésiés à l'isoflurane 4% avant d'être placés dans la machine avec une antenne crâne de surface. Leur tête était fixée afin d'éviter tous mouvements pendant l'acquisition, et l'oxygénation était assurée par un approvisionnement en air ambiant et oxygène.

Lors de cette acquisition, des images pondérées en T2 étaient générées en deux dimensions à partir d'une séquence en spin-écho (20 coupes avec une épaisseur de 0.85mm dans le plan axial, et 26 coupes de 0.4mm d'épaisseur dans le plan coronal). Les paramètres suivants ont été utilisés pour l'acquisition : taille de la matrice = 256x256, TR = 5000ms, TE = 77ms, taille des pixels : 156µm.

A partir de ces images et du logiciel ITK SNAP (v1.8, [www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)), les masques de l'hippocampe ont été réalisés pour quantification et analyse de forme.

## 1.2.3. Analyse de forme

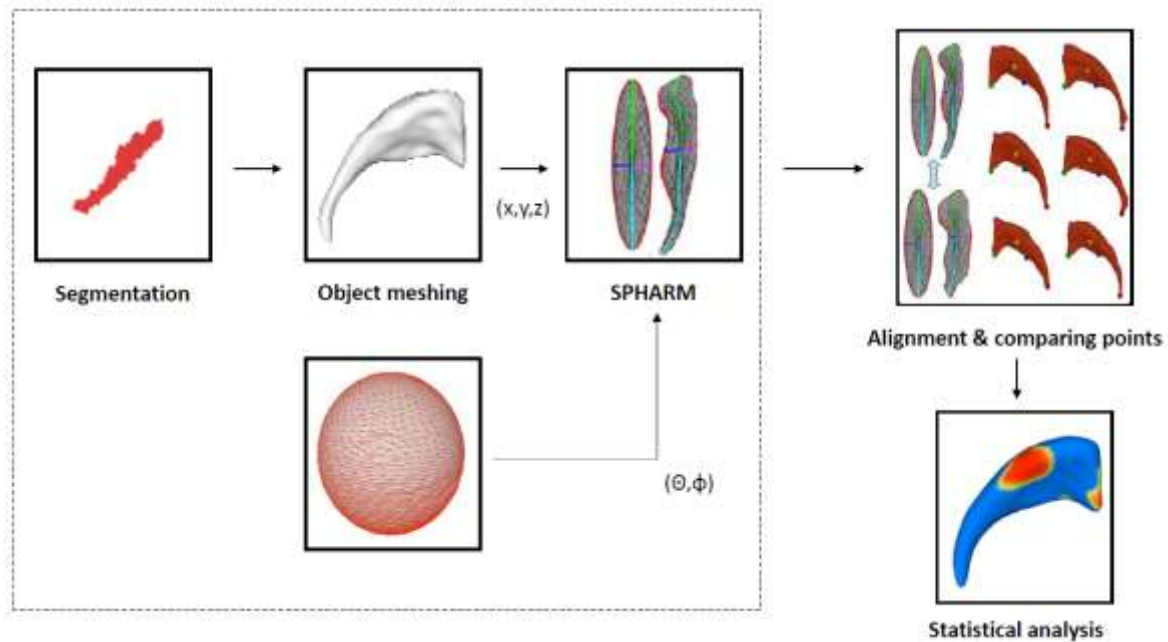


Figure 11 : Schématisation du processus d'analyse de forme par la méthode SPHARM-PDM. Les masques de segmentation (à gauche en rouge) sont transformés en surface et un maillage de points est appliqué à partir des fonctions d'harmoniques sphériques de PSHARM. L'ensemble des surfaces maillées sont alignées les unes sur les autres pour former un *template* commun. Sur chaque point du maillage est ainsi calculé la déformation par rapport à ce *template*, et l'ensemble des déformations sont comparées entre groupes.

Chez l'Homme, les masques d'hippocampes issus de la segmentation automatique du logiciel Freesurfer ont été corrigés manuellement pour retoucher les potentiels voxels mal segmentés. Ces masques sont ensuite utilisés pour l'analyse de forme. Chez le rat, les hippocampes ont été segmentés manuellement sur les images pondérées T2 par le Dr Florent Auger, responsable des acquisitions.

L'analyse de forme des hippocampe a été réalisée chez l'Homme et le rat à l'aide de la même méthodologie SPHARM-PDM (*spherical harmonic-point discrimination model*) (122). A l'aide de fonctions d'harmoniques sphériques, cette méthode transforme dans un premier temps les masques d'hippocampes en surface maillée de points (figure 11). Ensuite, ces surfaces sont moyennées sur l'ensemble de la population pour former un *template*. Les déformations sont ainsi calculées en comparant la surface de chaque sujet et celle du *template*. Une comparaison de groupe de ces

déformations est finalement réalisée en chaque point de la surface à l'aide d'un test  $T^2$  Hotelling. Les erreurs de comparaison multiple sont corrigées à l'aide d'un *False Discovery Ratio* (FDR).

#### 1.2.4. Analyse du sillon rhinal

Chez l'Homme, l'analyse du sillon rhinal était réalisée à l'aide du logiciel BrainVisa (<http://brainvisa.info/web/index.html>). Cette méthode permet, à partir des images 3DT1, de segmenter les différents sillons corticaux et calcule différents paramètres tels que la profondeur et l'ouverture moyenne de ceux-ci.

	Pas de troubles cognitifs	Troubles cognitifs	<i>p value</i>
<i>Paramètres cliniques</i>	(n=41)	(n=49)	
Age (années)	58 ± 1.18	68 ± 1.45	< 0.001
Sexe (H/F)	30/11	22/27	< 0.05
IQCODE (H72)	48.1 ± 0.34	48.9 ± 0.40	NS
NIHSS (H72)	2.34 ± 0.48	1.56 ± 0.37	NS
Fibrillation Atriale	N = 9	N = 3	NS
Hypertension (M6)	N = 33	N = 17	< 0.05
Diabète (M6)	N = 10	N = 3	NS
Score MMSE (M6)	29.25 ± 0.17	27.08 ± 0.40	< 0.001
Score MoCA (M6)	27.75 ± 0.34	23.92 ± 0.60	< 0.001
Lésion (cm <sup>3</sup> )	10.09 ± 2.98	9.15 ± 4.07	NS

Tableau 4 : Données cliniques et démographiques des sujets de l'étude, 6 mois après un AVC. MMSE = Mini Mental State Experiment, MoCA = Montreal Cognitive Assessment. Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type. La comparaison de groupe a été réalisée à l'aide d'un test-t de Student ( $\alpha = 0.95$ ).

La profondeur du sillon rhinal a été ainsi mesurée bilatéralement sur chacun des sujets. Une comparaison entre les sujets avec et sans troubles cognitifs a été réalisée à partir d'un test de Student, corrigé avec l'âge et le sexe à l'aide d'un modèle linéaire généralisé.

### 1.3. Résultats

A partir des résultats aux tests neuropsychologiques, les sujets ont été classés en 2 groupes, présentant ou non un trouble cognitif post-AVC. Sur 90 sujets, 49 ont été diagnostiqués pour une altération d'un ou plusieurs domaines cognitifs (tableau 4). Les sujets avec troubles cognitifs étaient préférentiellement âgés, de sexe féminin et hypertendus. De plus, d'après le score IQCODE réalisé à l'inclusion, les sujets ne semblaient pas présenter de déficit cognitif antérieur à l'AVC.

Bien que statistiquement non analysable en raison du trop faible effectif de sujets dans les sous-

	Pas de troubles cognitifs	Trouble cognitifs
	(n=41)	(n=49)
<b>Territoires vasculaires atteints</b>		
<b>(% des lésions)</b>		
ACM, superficiel (droite)	18	19
ACM, superficiel (gauche)	18	24
ACM, profond (droite)	13	15
ACM, profond (gauche)	10	15
ACP, superficiel (droite)	0	0
ACP, superficiel (gauche)	2	4
ACP, profond (droite)	0	2
ACP, profond (gauche)	5	2
ACA (droite)	2	4
ACA (gauche)	2	2
Artère choroïdienne ant.	4	0
Artère cerebelleuse	18	6
Tronc cérébral	8	7

Tableau 5 : répartition des AVC dans les différents territoires vasculaires, chez les sujets avec et sans troubles cognitifs 6 mois après AVC. Les valeurs représentent le pourcentage des lésions de chaque groupe dans les territoires. ACM = Artère Cérébrale Moyenne, ACP = Artère Cérébrale Postérieure, ACA = Artère Cérébrale Antérieure.

groupes, il ne semblait pas avoir de différence particulière de répartition des AVC dans les territoires vasculaires entre les sujets avec et sans trouble cognitif (tableau 5). Dans les deux

groupes la majorité des sujets présentaient un AVC provenant d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

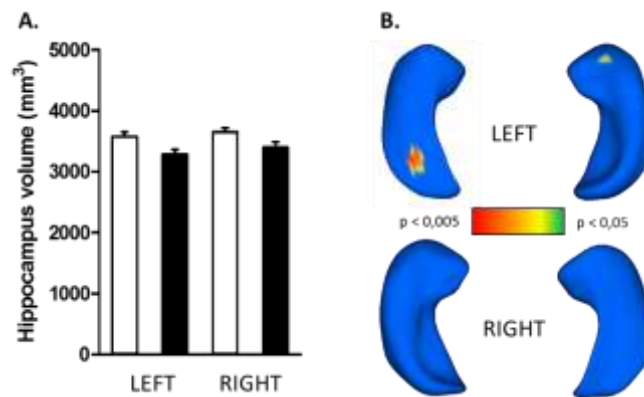


Figure 12 : **Atrophie hippocampique associée à un trouble cognitif post-AVC.** (A) Comparaison du volume de l'hippocampe gauche et droit chez les patients avec (noir) et sans trouble cognitif (blanc) (test non paramétrique de Mann-Whitney). (B) Déformations significatives de l'hippocampe chez les patients avec trouble cognitif par rapport aux patients sans ( $p < 0,05$ , corrigé FDR).

### 1.3.1. Déformations de l'hippocampe associées aux troubles cognitifs post-AVC

Alors qu'aucune différence en termes de volume n'a été trouvée, la comparaison morphologique des hippocampes entre les sujets avec et sans troubles cognitifs 6 mois post-AVC a démontré l'existence d'atrophies focales de l'hippocampe gauche uniquement, au niveau antérieur et postérieur (figure 12,  $p < 0,05$ , corrigé False Discovery Rate).

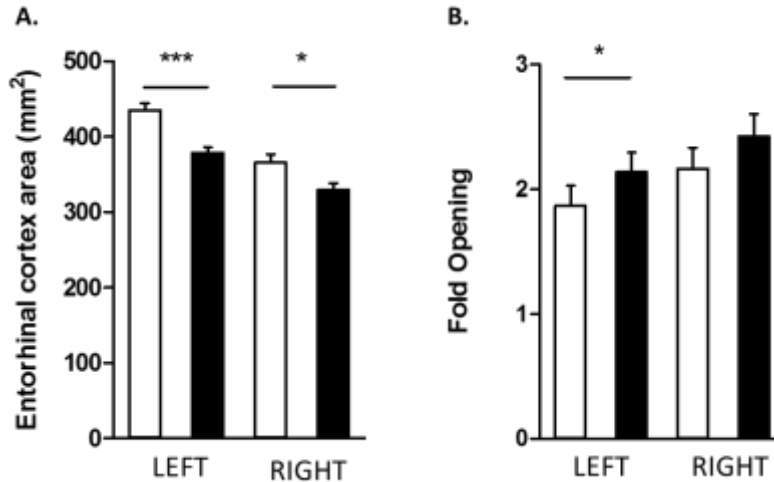


Figure 13 : **Altération de l'intégrité structurale du cortex entorhinal.** (A). Comparaison de la surface du cortex entorhinal chez les sujets avec (noir) et sans trouble cognitif (blanc). (B) Comparaison de l'ouverture moyenne du sillon rhinal chez les mêmes patients. Comparaisons réalisées avec le test non paramétrique de Mann-Whitney ( $p < 0.05$ )

En parallèle, l'analyse des caractéristiques du cortex entorhinal a révélé la présence d'une réduction significative de sa surface chez les sujets avec trouble cognitif, plus marquée à gauche qu'à droite (figure 13). Cependant, aucune différence d'épaisseur n'a pas pu être mise en évidence. Pour aller plus loin, l'étude des caractéristiques du sillon rhinal a pu démontrer une ouverture significativement plus importante à gauche chez les sujets avec troubles cognitifs par rapport à ceux qui n'en avaient pas.

## 1.3.2. Déformations de l'hippocampe chez le rat MCAO

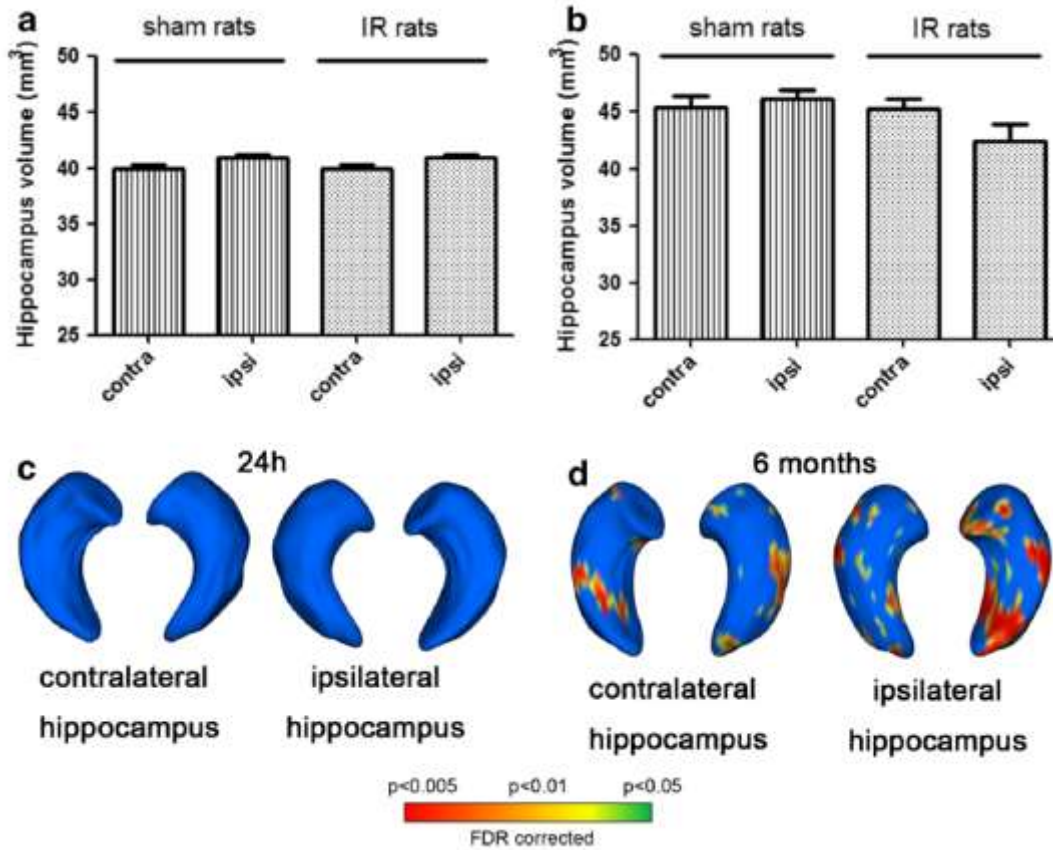


Figure 14 : Déformations significatives de l'hippocampe ipsi- et controlatéral chez un modèle d'AVC. Histogrammes des volumes hippocampiques (en mm<sup>3</sup>) des rats ischémiés (n = 16) et contrôles (sham, n = 15) à 24h (a) et 6 mois (b) post-AVC. Les données sont représentées par la moyenne ± erreur standard. Aucune différence de forme n'a été retrouvée entre les rats ischémiés et contrôle pour les deux hippocampes, 24h après ischémie (c). Déformations significatives de l'hippocampe ipsi- et controlatéral à la lésion chez les rats ischémiés par rapports aux contrôles 6 mois après ischémié (rouge : p < 0.005, jaune : p < 0.01, vert : p < 0.05, corrigé FDR) (d).

Chez les rats MCAO ischémiés, six mois après ischémie, le volume de l'hippocampe ipsilatéral à la lésion était plus faible que les celui du groupe contrôle ; cette différence était néanmoins non statistiquement significative. En revanche, l'analyse de forme a révélé des déformations des hippocampes ipsi- et controlatéraux à la lésion chez les rats ischémiés par rapport aux contrôles, six mois après l'occlusion (figure 14, p < 0.05, après correction FDR).



### ***1.4. Discussion***

Les résultats de notre étude translationnelle montrent qu'il existe à la fois chez l'Homme et le rat, des altérations de l'hippocampe et du cortex entorhinal six mois après un évènement ischémique, en lien avec la présence de troubles cognitifs.

Six mois après ischémie, les lésions cérébrales et les changements anatomiques visibles en IRM ont été comparés entre individus : rats ischémiés VS rats contrôles, sujets avec troubles cognitifs VS sujets sans trouble. Nous nous sommes focalisés sur l'hippocampe et le cortex entorhinal en raison de leurs rôles connus dans les processus mnésiques et également neurodégénératifs. Il a en effet été suggéré dans la littérature qu'un faible volume hippocampique pouvait être prédicteur de la conversion du stade de MCI à dément dans la maladie d'Alzheimer (123). Chez les patients victimes d'un AVC, plusieurs études rapportent qu'il existerait une atrophie de l'hippocampe secondaire à l'accident, et pouvant être liée à l'apparition de troubles mnésiques (116,124). Néanmoins, les données notre étude ne montrent aucune réduction du volume de l'hippocampe à la fois chez des patients avec un trouble cognitif post-AVC et des rats ischémiés présentant des altérations mnésiques. Il semblerait donc que les troubles cognitifs au décours d'un AVC apparaissent indépendamment des changements de volume de l'hippocampe. Par conséquent, cette mesure ne semble pas être un marqueur diagnostique valable pour les troubles cognitifs après AVC.

En revanche, les comparaisons morphologiques de l'hippocampe ont mis en évidence des déformations de l'hippocampe chez le rat MCAO et des patients présentant un trouble cognitif 6 mois pos-AVC. Chez l'Homme, ces altérations touchent uniquement l'hippocampe gauche, alors qu'aucune différence de latéralité d'atteinte des lésions n'a été remarqué. Les parties affectées sont les parties antérieures et postérieures de l'hippocampe, correspondant aux des régions CA1 et CA3.

Celles-ci sont déjà connues de la littérature pour être sensibles aux ischémies et sujettes à un processus neurodégénératif (114).

En parallèle, ces déformations de l'hippocampe seraient associées à des altérations structurales du cortex entorhinal. Chez le rat, celles-ci se caractérisent par une réduction de son épaisseur, tandis que chez l'Homme celles-ci correspondent à une réduction de sa surface et une ouverture du sillon rhinal plus importante chez des patients avec troubles cognitifs. L'impact réel de ces anomalies sur la cognition est encore à démontrer, néanmoins ces données sont cohérentes avec les celles concernant la maladie d'Alzheimer, montrant une corrélation entre l'intégrité du cortex entorhinal et l'état global de la cognition (125). Dans le processus neurodégénératif de la maladie d'Alzheimer, le cortex entorhinal est la structure préférentiellement touchée avant l'hippocampe dans le temps (126). Si un tel processus était impliqué dans les troubles cognitifs, cela pourrait potentiellement expliquer la différence de degré d'atteinte entre l'hippocampe et le cortex entorhinal. De plus amples analyses seraient nécessaires pour suivre ces atteintes dans les années suivant l'AVC.

### ***1.5. Conclusion***

Les données recueillies dans cette étude font état de modifications structurales du lobe temporal médian chez des patients présentant un trouble cognitif post-AVC, et dans un modèle de rats ischémiés.

Cependant, celles-ci restent discrètes comparées à ce qui est rapporté dans la maladie d'Alzheimer. Nous émettons l'hypothèse que l'expression d'un déficit de la cognition n'est pas entièrement liée à l'altération d'une structure particulière. Les données de la littérature exposées en introduction montrent en effet d'un côté que les fonctions cognitives seraient plutôt assurées par des réseaux

fonctionnels distribuées, et de l'autre que les lésions ischémiques semblent également atteindre à distance diverses régions corticales.

Des travaux préliminaires menés au sein de la plateforme de recherche n'ont pas permis de mettre en évidence d'anomalies de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe chez les patients présentant un trouble cognitif de la cohorte STROKDEM, nuancant l'implication du lobe temporal médian dans la physiopathologie des désordres cognitifs post-AVC.

Dans la deuxième partie de ce travail de thèse, nous avons donc cherché à définir un marqueur de connectivité fonctionnelle globale, sans a priori cette fois et pouvant expliquer plus aisément les troubles cognitifs.

## **2. Identification d'un réseau fonctionnel spécifiquement altéré chez les patients avec un trouble cognitif post-AVC.**

Ce travail a fait l'objet d'une publication en premier auteur dans la revue *Neurology* :

Bournonville C, Hénon H, Dondaine T, *et al.* Identification of a specific functional network altered in poststroke cognitive impairment. *Neurology* 2018;90:1879-1888

### ***2.1. Introduction***

Comme indiqué dans la partie introductive, les troubles cognitifs sont fréquents après un AVC et sont présents chez 30 à 50% des patients 6 mois après l'accident. Ces déficits peuvent concerner plusieurs fonctions cognitives, parfois en même temps. Si les mécanismes sous-jacents sont encore méconnus, les récentes avancées en imagerie fonctionnelle montrent que la survenue d'un AVC engendrerait l'apparition de désordres fonctionnels globaux et distribués, principalement sous forme de réseaux (99).

Des déficits de la connectivité du DMN ont pu être mis en évidence chez des patients victimes d'un AVC et présentant des troubles cognitifs associés (91). Des plus, des altérations de connexions de ce réseau et du réseau attentionnel dorsal seraient associées à l'apparition de perturbations mnésiques (85). En revanche, la principale limite du DMN est son manque de spécificité, depuis qu'il a été mis en évidence comme marqueur de troubles cognitifs dans diverses pathologies neurologiques, réduisant son intérêt dans la recherche de mécanismes spécifiques à l'AVC (89).

L'objectif de cette étude était d'identifier des altérations de connectivité fonctionnelle spécifiques aux troubles cognitifs post-AVC, en comparant des patients présentant un trouble cognitif et des

patients n'en présentant pas après un AVC. Notre hypothèse principale était qu'il existait des anomalies fonctionnelles spécifiques chez les patients présentant des troubles cognitifs post-AVC

## ***2.2. Matériel et Méthodes***

### **2.2.1. Acquisition d'IRMf**

Pour cette étude, nous avons utilisé les images 3DT1 et d'IRMf acquises 6 mois après AVC. Les images T1 ont été réalisées à partir d'une séquence d'écho de gradient avec pour paramètres : temps de répétition : 9.84ms, temps d'écho : 30ms, taille des voxels : 1x1x1 mm, taille de la matrice : 265x256x160 voxels. Les images d'IRMf de repos ont été acquises à partir d'une séquence d'imagerie écho-planaire (EPI, *Echo-Planar Imaging*), avec pour paramètres : temps de répétition : 2400ms, temps d'écho : 30ms, volume des voxels : 3mm<sup>3</sup>, taille de la matrice : 64x6x60, « flip angle » : 90°, 250 volumes, temps d'acquisition : 10 minutes.

### **2.2.2. Segmentation des lésions et analyse vasculaire**

A partir d'images DWI acquises 72h post-AVC, les lésions ont été segmentées manuellement, leur volume mesuré puis classées en fonction de leur territoire vasculaire d'appartenance : artères cérébrales moyennes, postérieures et antérieures ; artères choroïdes antérieures et cérébelleuses ; tronc cérébral.

L'étendue des lésions de la substance blanche a également été mesuré à l'aide de l'échelle de Fazekas (75). Enfin, la présence d'occlusion ou de sténose sévère (>70%) des artères carotides et des vaisseaux intracrâniens a été noté en raison d'effets connus sur le couplage neurovasculaire (127).

### 2.2.3. Prétraitement des données d'IRMf

Les images d'IRMf de repos ont été travaillées dans leur espace natif à l'aide du logiciel FSL (*FMRIB Software Library*) provenant de la logithèque du FMRIB (*Analysis Group*, FMRIB, Oxford, Angleterre).

Les 3 premiers volumes de chaque sujet ont été supprimés avant l'application d'une *slice-timing correction* compte-tenu du temps nécessaire au signal pour atteindre son point d'équilibre. Les mouvements de la tête ont ensuite été corrigés sur les 247 images restantes en utilisant une méthode de recalage rigide à 6 degrés de liberté, permettant *in fine* d'aligner l'ensemble des images. Un filtre passe haut de 0.007Hz (équivalent à une période de 150 secondes) a ensuite été appliqué sur l'ensemble des images. Les artefacts, particulièrement liés au mouvement, de celles-ci ont ensuite été corrigés à l'aide du logiciel FSL-FIX (*FMRIB's independant component analysis based Xnoisifier*). Cette méthode, basée sur une détection par analyse en composante indépendante des artefacts, permet de classer les composantes de bruit et mouvements sur chaque sujet et ensuite régresser le signal. Nous obtenons au final une image « nettoyée » de tout bruit et mouvement.

Les analyses d'imagerie fonctionnelle étant très sensibles au mouvement des sujets lors de la séquence, nous avons choisi d'utiliser les 6 paramètres de mouvements (translation et rotation) et

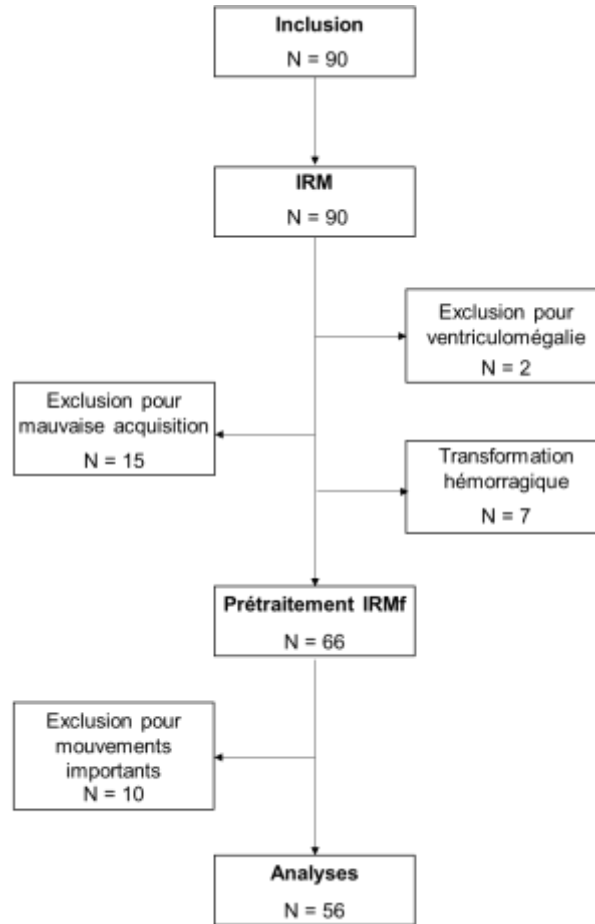


Figure 15 : Diagramme d'entrées et sorties des patients dans cette étude.

exclu les sujets dont le déplacement était supérieur à 2 fois l'écart-type sur plus de 15% des images (n = 10, figure 15).

## 2.2.4. Construction des matrices de connectivité

### 2.2.4.1. Segmentation et normalisation

La boîte d'acquisition des IRMf ne couvrant pas le cervelet, seuls le cerveau et le tronc cérébral ont été segmentés.

Les images d'IRMf corrigées ont été segmentées en utilisant un atlas développé par Craddock *et al*, dont les régions ont été définies à partir d'un clustering d'imagerie fonctionnelle de repos (128).



Figure 16 : **Masque de segmentation utilisé dans cette étude, dans le référentiel MNI152.** Dans cet atlas de segmentation chaque élément correspond à une région fonctionnelle à part entière. Les régions cérébelleuses ont par la suite été enlevées manuellement.

Il en résulte un atlas dont chaque région constitue une entité fonctionnellement indépendante (figure 16). Trois cent treize régions ont ainsi été sélectionnées pour couvrir l'ensemble du cerveau.

Les images ont dans un premier temps été co-recalées sur les images pondérées T1. L'atlas étant placé dans le référentiel du MNI-152 (*Montreal Neurological Institute*), une première étape de calcul de déformations a été réalisé entre le scan T1 et le MNI. Les transformées inverses ont ainsi été appliquées à l'atlas Craddock pour le placer dans l'espace du scan fonctionnel de chaque individu.

#### 2.2.4.2. Construction des réseaux cérébraux fonctionnels

Sur chacun des individus, nous avons pu construire un graph  $G=(V,E)$  avec 313 nœuds  $V$  correspondant aux régions d'intérêts de l'atlas, et les connexions  $E$  reliant les nœuds entre eux.

Les connexions fonctionnelles sont définies à partir de la corrélation entre les décours temporels moyen du signal BOLD entre deux régions d'intérêt.



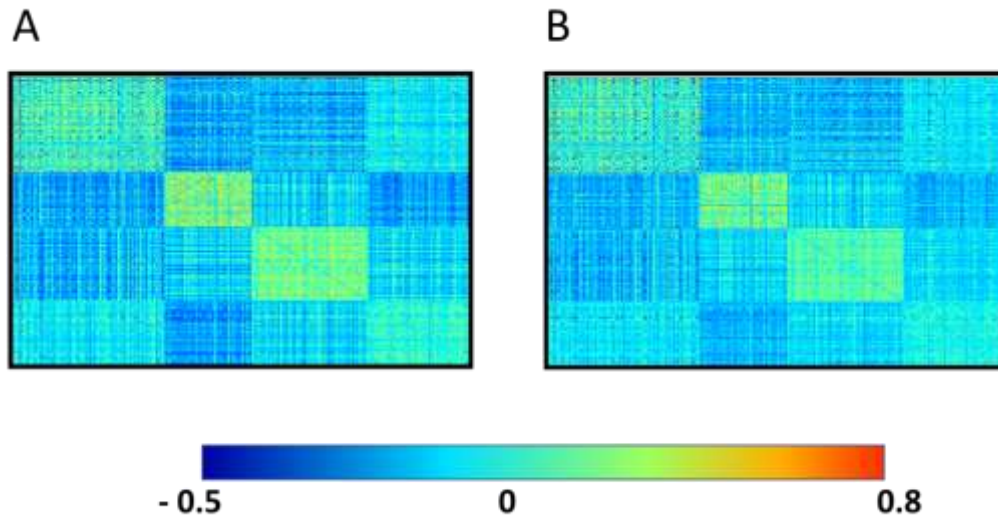


Figure 17: Matrices de connectivité moyenne du groupe (A) des sujets sans troubles cognitifs et (B) des sujets avec troubles cognitifs 6 mois post-AVC.

Cela abouti à la création d'une matrice symétrique de connectivité de 313x313 et pondérée dont les valeurs sont comprises de -1 à 1 (figure 17). Les matrices de connectivité de chaque participant (composées de 48828 connexions) ont ensuite été régressées avec leur âge, sexe et niveau d'éducation, ces trois variables ayant été définis préalablement comme étant des variables confondantes dans les analyses. Pour cela, nous avons utilisé un modèle linéaire généralisé permettant de régresser chaque connexion avec les covariables choisies.

## 2.2.5 Analyse de la connectivité fonctionnelle

### 2.2.5.1. Analyse topologique des réseaux fonctionnels

Trois mesures topologiques ont été choisies pour comparer l'organisation des réseaux fonctionnels entre les sujets avec et sans troubles cognitifs : degré moyen, coefficient de clustering global et efficacité globale. L'ensemble des mesures ont été réalisées à l'aide de la toolbox « *Brain Connectivity* », sur MATLAB (129).

Ces 3 indices ont été définis comme suit :

\* Le degré est une mesure topographique correspondant simplement au nombre de connexions pour chaque nœud du réseau :

$$D = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i$$

Le degré  $k_i$  d'un nœud  $i$  est le nombre de connexions le reliant avec tous les autres  $j=1 \dots N-1$  nœuds ( $V_{ij}$ ). Le degré moyen correspond ainsi à la somme des degrés de tous les  $N$  nœuds divisée par  $N$ .

\* En théorie des graphes, le coefficient de clustering est le ratio définissant la proportion de connexions possibles entre les plus proches voisins de chaque nœud (130).

$$C = \frac{1}{N} \left[ \sum_{i=1}^N \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \right]$$

Avec  $k_i$  le degré de chaque nœud  $i$  and  $t_i$  le nombre de triangles fermés attachés à  $i$ .

\* Plus général, l'indice d'efficience globale correspond à comment l'information circule facilement à travers le réseau, empruntant les chemins les plus courts pour passer de nœuds en nœuds :

$$G = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{\min\{L_{i,j}\}}$$

Avec  $\{L_{ij}\}$  le chemin le plus court (*e.g* le nombre de connexions qu'il faut emprunter) entre le  $i^{\text{ème}}$  et le  $j^{\text{ème}}$  nœud.

Après régression des matrices de connectivité avec l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, différents niveaux de « sparsité » ont été appliqués, permettant de sélectionner de 2 à 40% des connexions les

plus fortes uniquement, avec un pas de 1. Les matrices ont été binarisées à l'issue de chaque sélection. Les 3 indices topologiques ont ainsi été calculés pour chaque niveau de « sparsité », le résultat final pour chaque individu étant calculé à partir de l'aire sous la courbe.

Les valeurs ont été comparées entre les individus avec et sans trouble cognitif grâce à un test non-paramétrique de Mann-Whitney et au logiciel SPSS (IBM, Armonk, NY, USA). Le seuil de significativité a été défini à 0.05 après correction de comparaison multiple sur chacun des tests.

#### 2.2.5.2. *Analyse de la connectivité fonctionnelle*

Pour comparer la connectivité fonctionnelle entre nos deux groupes de sujets, nous avons choisi d'utiliser l'algorithme NBS (*Network Based Statistics*). Cette méthode se base sur une comparaison non paramétrique des connectomes, couplé à une approche de clustering afin d'identifier des réseaux entiers significativement différents (131).

Il est de plus en plus établi dans la littérature que la survenue de troubles cognitifs en général est plus associé à une altération de réseaux fonctionnels que de connexions simples, l'utilisation de NBS paraît donc pertinente.

La procédure NBS se compose comme suit : (i) filtrage des connexions à l'aide d'un test de comparaison entre sujets avec sans troubles cognitifs, avec pour seuil  $p < 0.005$  ; (ii) recherche de clusters de connexions parmi celles sélectionnés ; (iii) calcul des p-values (corrigées FWE, *Family-Wise Error*) pour chaque cluster à l'aide d'un test par permutations ( $n = 10\ 000$ ). Les différences retenues entre les deux groupes sont celles correspondant à  $p < 0.05$  après correction FWE.

La visualisation bi-dimensionnelle a été réalisée à partir de l'algorithme d'attraction-répulsion Yifan Hue, intégré dans le logiciel Gephi (v0.9, [gephi.org](http://gephi.org)).

### 2.2.5.3. *Corrélation avec les performances cognitives*

Afin de pouvoir établir un lien entre une altération fonctionnelle et les capacités cognitives, l'intensité des connexions extraites de l'analyse NBS ont été corrélées à différents scores cognitifs. Pour cela, les tests les plus discriminants pour chaque domaine ont été choisis : test de Grober & Buschke (Rappel libre et indicé en 16 items) (50), le langage avec le score de Dénomination Orale 80 (DO80) (132), la praxie avec le score du test de Mahieux (133), les fonctions exécutives avec le test de Stroop (134), l'attention avec le test *Digit Symbol Coding* (135), la reconnaissance et les fonctions visuo-perceptives avec la batterie VOSP (136). Pour chacun des tests, un Z-score a été calculé à partir d'une banque de données normative, ajustée avec l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Une corrélation de Pearson a été calculée entre chaque connexion et le score cognitif et une correction de comparaison multiple a été appliquée à l'aide du FDR. Le seuil de significativité final a été défini à  $p < 0.05$ .

### 2.2.6. Analyse de l'atrophie corticale

Les données structurelles issues des séquences de 3DT1 ont été analysées à l'aide de FSL-VBM (*Voxel Based Morphometry*, [fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM)), outil de morphométrie basée sur les voxels disponibles dans la bibliothèque FSL (137,138).

Tout d'abord, la substance grise visible sur les images pondérées T1 a été segmentée et normalisée dans l'espace MNI-152. Les images résultantes ont été moyennées entre elles afin de créer un atlas spécifique à l'étude. Ensuite, l'ensemble des masques de substance grise ont été recalés sur ce *template* spécifique. Ces images ont ensuite été lissées en appliquant un kernel gaussien isotropique avec un sigma de 10 mm. Pour finir, nous avons appliqué un modèle linéaire généralisé à l'échelle

du voxel avec un test non-paramétrique par permutation, afin de comparer le niveau de gris entre les groupes sur chaque voxel. Les t-values sont ensuite calculés à l'échelle du voxel à partir d'une méthode de TFCE (*Threshold Free Cluster Enhancement*) (139).

Dans un deuxième temps, une analyse VBM a été réalisée avec les masques des ROI (*Region Of Interest*) impliquées dans les résultats de l'analyse fonctionnelle.

Pour l'ensemble de ces analyses, un seuil de  $p < 0.05$  a été défini pour la significativité (après correction FDR), corrigé avec âge, sexe et niveau d'éducation dans les modèles.

## ***2.3. Résultats***

### **2.3.1. Données démographiques, cliniques et radiologiques**

Au sein de la cohorte STROKDEM, 56 sujets ont finalement été inclus pour les analyses (figure 15). 59% d'entre eux sont des hommes et l'âge médian était de 62,6 ans. Les sujets présentant un trouble cognitif ( $n = 29$ ) étaient préférentiellement de sexe masculin, plus âgés et avec un niveau d'éducation plus faible que les sujets n'en présentant pas. Malgré un score IQCODE similaire à l'inclusion, les sujets avec un trouble cognitif présentaient un déficit cognitif global, marqué au niveau du langage, de la mémoire épisodique, de l'attention, de la praxie et des fonctions exécutives (tableau 7).

Concernant les hypersignaux de la substance blanche, aucune différence entre les sujets avec et sans trouble cognitif n'a été trouvée pour les scores de Fazekas (périvertriculaire :  $p = 0.094$ , profonde :  $p = 0.215$ , tableau 6).

Après normalisation avec le volume intracrânien total, aucune différence n'a été retrouvée au niveau du volume d'infarctus entre les deux groupes de sujets ( $p = 0.265$ , tableau 6). Sur 29 sujets, seuls 11 avec un trouble cognitif présentaient un infarctus dans l'hémisphère gauche et la proportion était similaire chez les sujets sans trouble cognitif (10/27). De plus, les sujets avec un AVC de l'hémisphère gauche semblaient avoir le même profil cognitif que les sujets dont l'AVC était situé dans l'hémisphère droit ( $p > 0.05$ , test de Wilcoxon).

La distribution des lésions dans les deux groupes semblait être principalement localisée dans les territoires perfusés par les artères cérébrales moyennes. Aucun test statistique ne peut cependant être appliqué en raison du faible nombre d'effectifs.

	Avec troubles cognitifs	Sans troubles cognitifs	Valeurs p
	(n=29)	(n=27)	
<b><i>Paramètres Cliniques</i></b>			
Age, année (moy ± ET)	69 ± 10.7	56.25 ± 11	<b>0.021</b>
Hommes, n (%)	11 (40%)	20 (70%)	<b>0.015</b>
Années d'études (moy ± ET)	9.9 ± 3.4	13.64 ± 4.5	<b>0.017</b>
Latéralité (gauche/droite/amb.)	24 / 2 / 1	25 / 2 / 2	0.595
Score IQCode (moy ± ET)	48.9 ± 2.78	48.15 ± 2.2	0.154
Score MMSE (moy ± ET)	26.6 ± 2.56	29.2 ± 1.24	<b>0.008</b>
<b><i>Hypoperfusion</i></b>			
Sténose carotidienne sévère (n)	2	2	
Occlusion carotidienne (n)	2	0	
Sténose intracrâniale sévère (n)	1	1	
Occlusion intracrâniale (n)	0	0	
<b><i>Caractéristiques de la lésion</i></b>			
Volume lésionnel, cm <sup>3</sup> (moy ± ET)	3.78 (±1.68)	4.17 (±1.23)	0.265
<b><i>Territoires vasculaires touchés (% des lésions)</i></b>			
ACM superficiel (droite)	24%	26%	
ACM superficiel (gauche)	20%	19%	
ACM profond (droite)	28%	11%	
ACM profond (gauche)	12%	7%	
ACP superficiel (droite)	0	0	
ACP superficiel (gauche)	0	4%	
ACP profond (droite)	0	0	
ACP profond (gauche)	0	4%	
ACA (droite)	0	0	
ACA (gauche)	4%	0	
Artère choroïdienne ant. (gauche/droite)	0	4%	
Artère cérébelleuse (gauche/droite)	4%	18%	
Tronc cérébral	8%	7%	
<b><i>Echelle de Fazekas</i></b>			
Periventriculaire (0/1/2/3)	2/15/12/0	7/14/6/0	0.094
Profond (0/1/2/3)	6/22/1/0	11/14/2/0	0.215

Tableau 6 : **Caractéristiques générales des patients de cette étude.** Les comparaisons de l'âge, du niveau d'études, de l'IQCode, du score MMSE et du volume lésionnel ont été réalisées à partir d'un test t de Student. Les comparaisons de genre, latéralité et échelle de Fazekas ont été réalisées à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Enfin, le nombre de sténoses sévères (> 70%) de l'artère carotide était très faible et réparti de façon similaire dans les 2 groupes (3 dans chaque groupe) et aucun sujet ne présentait d'occlusion de l'artère carotide interne.

Domaines cognitifs	Test	Avec	Sans	Valeurs p
		Troubles Cognitifs (moy ± ET)	Troubles Cognitifs (moy ± ET)	
Langage	DO80	-0.48 ± 1.4	0.26 ± 0.49	<b>0.004</b>
Praxie	Mahieux score	-0.38 ± 1.3	0.27 ± 0.72	<b>0.01</b>
Fonctions Exécutives	Stroop	-0.43 ± 0.84	0.4 ± 0.84	<b>&lt; 0.001</b>
Attention	Digit Symbol	-0.51 ± 0.80	0.40 ± 0.84	<b>&lt; 0.001</b>
Mémoire épisodique	Grober & Buschke	-0.38 ± 1.30	0.3 ± 0.65	<b>0.01</b>
Gnosie	VOSP	-0.13 ± 0.79	0.17 ± 0.81	0.132
Perception visuospatiale	VOSP	-0.11 ± 0.8	0.13 ± 0.9	0.257

Tableau 7 : **Comparaison des fonctions cognitives entre les patients présentant ou un trouble cognitif 6 mois après AVC.** Les domaines cognitifs ont été comparés à partir d'un test de Student, comme explicité dans la partie « matériel et méthodes ».



### 2.3.2. Absence d'altération topologique chez les sujets avec trouble cognitif

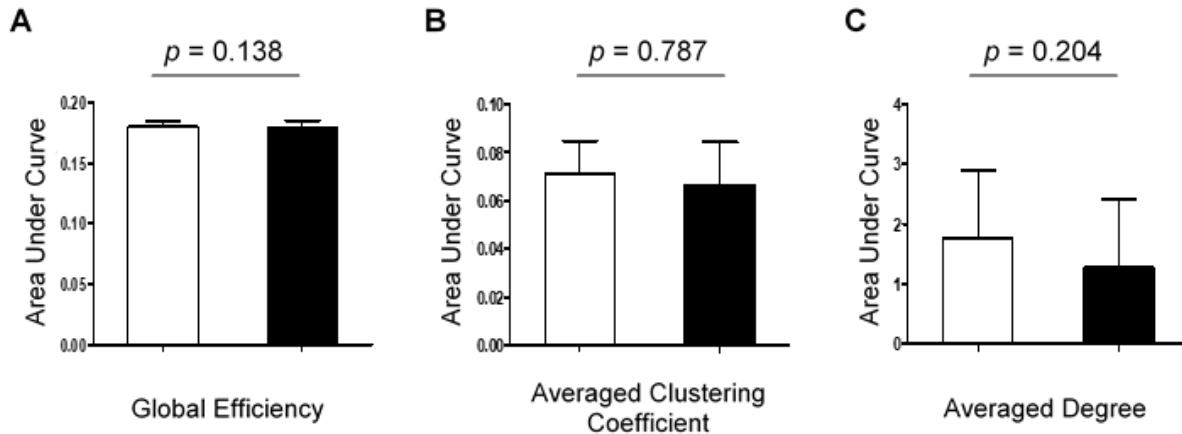


Figure 18: Analyse de l'organisation topologique du réseau fonctionnel cerveau entier de repos chez les patients avec et sans trouble cognitif post-AVC. L'efficacité globale (A), le coefficient de clustering moyen (B), et le degré moyen (C) ont été comparés entre les patients avec (noir) et sans (blanc) trouble cognitif après un AVC. Les valeurs sont exprimées en aire sous la courbe  $\pm$  écart-type. Les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney.

Nous n'avons pas trouvé de différence d'organisation du connectome fonctionnel entre les sujets avec et sans trouble cognitif. Le groupe de sujets avec trouble cognitif présentant une efficacité globale ( $p = 0,138$  ; figure 18), un coefficient de clustering moyen ( $p = 0,787$  ; figure 18) et un degré moyen similaire aux sujets sans troubles cognitifs ( $p = 0.204$  ; figure 18).

### 2.3.3. Altération d'un réseau fonctionnel chez les patients avec trouble cognitif

L'utilisation de l'algorithme NBS, corrigé avec âge, sexe et niveau d'éducation, a permis de définir un réseau composé de 167 nœuds et 178 connexions dont la force de connexion était significativement inférieure chez les sujets avec troubles cognitifs par rapports aux sujets sans ( $p < 0.05$ , corrigé FWE).

Quatre-vingt-trois de ces nœuds étaient localisés dans l'hémisphère gauche, et 80 connexions étaient intrahémisphériques. La majorité des nœuds de ce réseau était localisé dans les lobes frontal

(43) et temporal (27). La visualisation bidimensionnelle (figure 19) a permis d'identifier des nœuds centraux : L. SFG3, L. MFG6, R. CUN, L. SFGmed 1, L. MTG 1 (voir annexes 1 et 2 pour les abréviations).

La comparaison entre les deux groupes de l'épaisseur corticale n'a montré aucune différence globale. Une analyse à l'échelle de régions d'intérêts a également été réalisée sur les 5 nœuds les plus connectés du réseau : L.SFG 3, L. MFG 6, L. SFGmed 1, R. CUN 1, L. MTG 1, L. MOG et R. MTG 2. Aucune différence n'a été constatée.

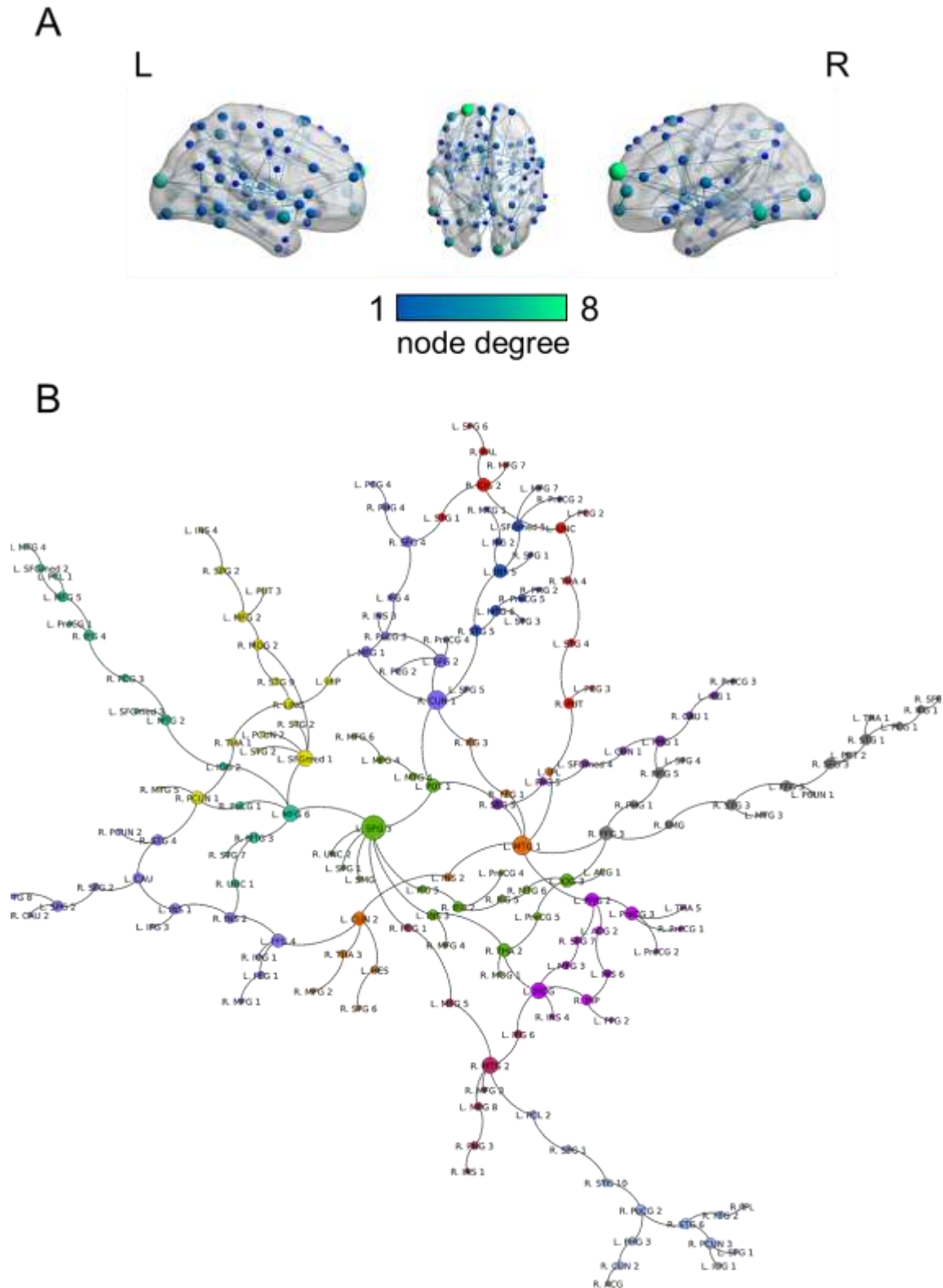


Figure 19 : Vues anatomiques et bi-dimensionnelle du réseau fonctionnel altéré chez les sujets avec trouble cognitif, relativement aux sujets sans. A) Cette figure montre les projections gauche (L), droite et transverse (central) du réseau sur cerveau translucide. Les connexions représentées correspondent aux connexions fonctionnelles altérées chez les sujets avec trouble cognitif ( $p < 0.05$ , par rapport aux sujets sans troubles). Les nœuds représentent les régions du réseau et sont colorés en fonction du nombre de connexions de chacun au sein du réseau. B) Vision aplatie et bi-dimensionnelle du réseau. La taille des nœuds est proportionnelle au nombre de connexion de chacun, et leur couleur a uniquement été choisie pour faciliter la visualisation. Voir annexes 1 et 2 pour les abréviations.

## 2.3.4. Corrélation avec le statut cognitif des patients

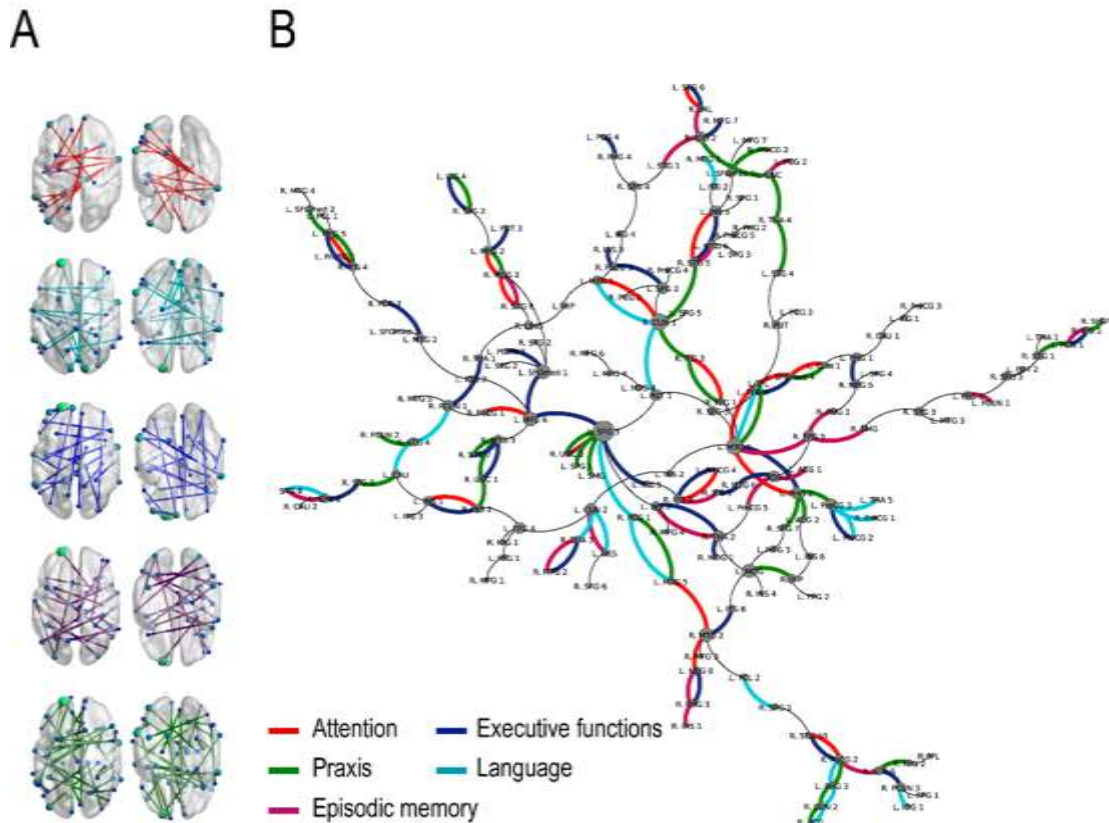


Figure 20 : **Corrélations entre le réseau fonctionnel et les domaines cognitifs.** Cinq domaines cognitifs ont été étudiés : l'attention (rouge), le langage (cyan), les fonctions exécutives (bleu), la mémoire épisodique (mauve) et la praxie (vert). Les connexions significativement corrélées à chacun des domaines sont représentées A) sur cerveau translucide et B) sur carte bi-dimensionnelle pour chaque domaine.

L'étude des corrélations entre les connexions du réseau et les différents scores neuropsychologiques a montré différents motifs de connexions corrélées, avec des éléments à la fois spécifiques et partagés entre les domaines (figure 20). Particulièrement, les nœuds centraux du réseau localisés dans le cortex frontal (L. MTG1, L. SFG3, L. MFG6, L. SFGmed1) étaient impliqués dans les corrélations avec chaque domaine cognitif, avec néanmoins des connexions plus spécifiques entre domaines. Les connexions entre L. SFG3, L. MFG6 et L. SFGmed1 étaient corrélées avec le score des fonctions exécutives, alors que les connexions entre L. MFG6 et R. PoCG1 et entre L. MTG1 et L. IPL étaient corrélées à l'attention. Le score de praxie semblait corrélé aux connexions entre L. SFG3 et R. UNC2, L. SPG1 et L. SMG et entre L. MTG1 et L.

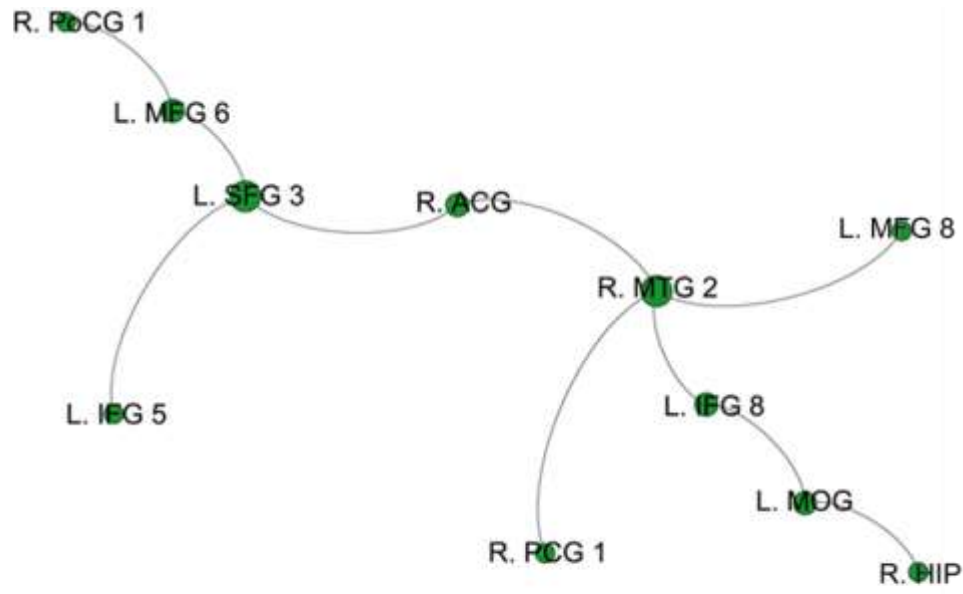


Figure 21: Réseau altéré chez les sujets présentant un trouble cognitif au décours d'un AVC, par rapport aux sujets n'en présentant pas, après correction avec le score de Fazekas. Les régions sont représentées par les nœuds et les connexions fonctionnelles par les connexions en noir. La taille des nœuds est proportionnelle au nombre de connexion des régions au sein du réseau. Pour les abréviations, voir tableau 8.

IPL. Concernant la mémoire épisodique, les connexions corrélées au score étaient situées entre L. SFG3 et R. UNC2, et entre L. MTG1 et R. FFG3. De plus, toutes les connexions reliées à R. FFG3 étaient corrélées à la mémoire épisodique. Enfin, le score du langage semblait être corrélé avec les connexions entre L. SFG3 et R. PCG1, et entre L. MTG1 et L. IPL.

### 2.3.5. Effet des hypersignaux de la substance blanche

Dans le but de contrôler les effets potentiels des altérations de la substance blanche, indépendamment de l'AVC, nous avons inclus le score de Fazekas périventriculaire dans notre modèle NBS. L'analyse a permis l'extraction d'un réseau composé de 11 nœuds et 10 connexions (figure 21). Cinq nœuds étaient localisés dans l'hémisphère droit et 6 dans le gauche.

<b>Abréviation</b>	<b>Structure</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Structure</b>
<b>ACG</b>	Gyrus Cingulaire Antérieur	<b>PCL</b>	Lobule Paracentral
<b>CAU</b>	Noyau Caudé	<b>PCG</b>	Gyrus Cingulaire Postérieur
<b>CUN</b>	Cunéus	<b>PHG</b>	Gyrus Parahippocampique
<b>FFG</b>	Gyrus Fusiforme	<b>PoCG</b>	Gyrus PostCentral
<b>HES</b>	Gyrus de Heschl	<b>PreCG</b>	Gyrus PréCentral
<b>HIP</b>	Hippocampe	<b>PCUN</b>	Precunéus
<b>IFG</b>	Gyrus Frontal Inférieur	<b>PFCmed</b>	Cortex médian Préfrontal
<b>IOG</b>	Gyrus Occipital Inférieur	<b>PUT</b>	Putamen
<b>IPL</b>	Gyrus Pariétal Inférieur	<b>SFG</b>	Gyrus Frontal Supérieur
<b>ITG</b>	Gyrus Temporal Inférieur	<b>SFGmed</b>	Gyrus Frontal Supérieur médian
<b>INS</b>	Insula	<b>SMG</b>	Gyrus Supramarginal
<b>LING</b>	Gyrus lingual	<b>SPG</b>	Gyrus Pariétal Supérieur
<b>MFG</b>	Gyrus Frontal Moyen	<b>STG</b>	Gyrus Temporal Supérieur
<b>MOG</b>	Gyrus Occipital Moyen	<b>THA</b>	Thalamus
<b>MTG</b>	Gyrus Temporal Moyen	<b>UNC</b>	Uncus
<b>PAL</b>	Pallidum		

Tableau 8 : Liste et correspondance des abréviations utilisées.

## ***2.4. Discussion***

Dans cette étude, nous avons mis en évidence l'existence d'un déficit fonctionnel associé à l'apparition de troubles cognitifs 6 mois après un AVC. Ces anomalies étaient caractérisées par : (i) un réseau fonctionnel de repos sous-activé chez les sujets avec désordres cognitifs et (ii) des connexions spécifiquement corrélées aux scores des domaines cognitifs. Après prise en compte dans les modèles des altérations de la substance blanche, ces nœuds étaient également présents dans le réseau extrait. Ces résultats indiquent que la survenue d'un AVC local est capable d'altérer la connectivité entre régions éloignées, entraînant l'apparition d'un déficit fonctionnel global et d'altérations de la fonction de plusieurs domaines cognitifs, comme il a été abordé dans la littérature (140).

La première hypothèse testée dans cette étude concerne l'association possible entre les troubles cognitifs et l'altération de l'organisation topologique globale de la connectivité fonctionnelle. De manière intéressante, il ne semblait pas y avoir de différence d'organisation de la connectivité entre les deux groupes de patients avec et sans désordre cognitif. Alors que des altérations étaient démontrées chez les patients présentant des troubles cognitifs de type MCI, l'absence de différence dans notre étude pourrait être expliquée le caractère modéré des troubles cognitifs chez nos sujets. En effet, les sujets avec désordres cognitifs présentaient un score MMSE moyen supérieur au seuil couramment utilisé pour définir une altération notable de la cognition. Des analyses supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats, sachant que de telles différences ont été retrouvées chez des patients à la phase aiguë post-AVC par rapport à des sujets sains (99).

En revanche, cette étude tend à montrer que les troubles de la cognition post-AVC seraient liés à un déficit de connectivité d'un réseau spécifique et non à une désorganisation globale comme cela a été décrit dans d'autres pathologies. La visualisation bi-dimensionnelle de ce réseau permet

l'identification de nœuds clés, localisés notamment dans le cortex frontal supérieur, supérieur médian et moyen gauche, ainsi que le cortex temporal gauche moyen et cuneus droit. Ces nœuds présentent en effet un degré de connectivité élevé dans ce réseau, suggérant un rôle crucial dans l'organisation de celui-ci.

De manière intéressantes, ce résultat montre que l'atteinte de connectivité fonctionnelle est commune à tous les patients présentant un trouble cognitif, quel qu'il soit. Néanmoins, l'étude de la corrélation entre les connexions et les scores neuropsychologiques montrent des motifs spécifiques de connexions corrélées pour chaque domaine cognitif. Ces corrélations semblent d'ailleurs renforcer le rôle crucial de L. MTG1 et L. SFG3 dans l'apparition de troubles cognitifs, ce qui paraît cohérent avec les fonctions connues de ces régions (141).

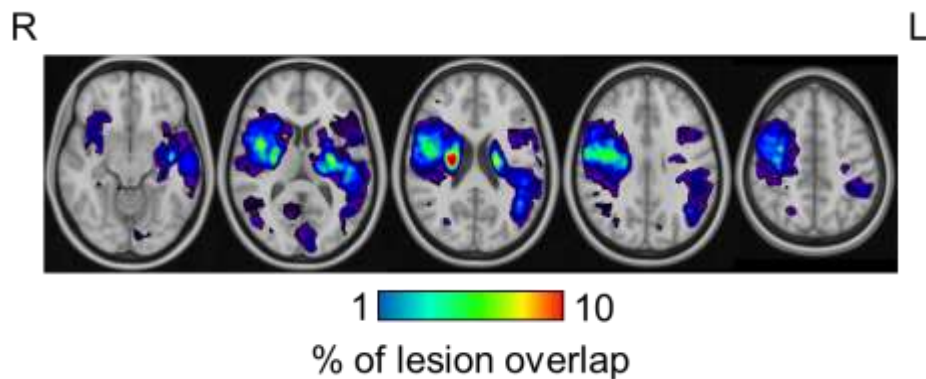


Figure 22 : Carte de recouvrement en pourcentage des lésions des patients de cette étude, recalées sur le *template* MNI152.

Les résultats de cette étude ont également montré que ce déficit de connectivité fonctionnelle n'était pas associé à une atrophie corticale chez les sujets avec troubles cognitifs par rapport aux sujets sans. Ce résultat est néanmoins en contradiction avec la littérature qui a déjà démontré l'existence d'atrophie corticales (80). Cependant, le déficit cognitif peu sévère et le faible effectif de sujets sont à prendre en compte.



De précédentes études suggèrent que l'apparition de troubles cognitifs post-AVC pourrait probablement être liée à la localisation de l'infarctus cérébral (73). Dans cette étude, la répartition des lésions dans les territoires vasculaires cérébraux ne semble pas particulièrement être différente entre les deux groupes de sujets, où les lésions étaient majoritairement retrouvées dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. A l'échelle du voxel, le recouvrement maximal des lésions sur un voxel était de 10% des lésions (figure 22), ce qui empêche la réalisation de toute corrélation entre les masques d'infarctus et le déficit cognitif.

Dans une seconde analyse, nous avons étudié l'influence éventuelle des hypersignaux de la substance blanche sur nos résultats en ajoutant l'échelle de Fazekas comme covariable additionnelle dans notre modèle NBS, en dépit de l'absence de différence entre nos deux groupes. La taille diminuée du réseau extrait est en accord avec des études antérieures montrant l'effet des hypersignaux de la substance blanche sur la connectivité fonctionnelle, en lien avec l'apparition de désordres cognitifs (142,143). Le score de Fazekas était de plus complètement similaire entre la phase aiguë et la phase chronique, 6 mois après AVC, renforçant le rôle des hypersignaux de la substance blanche dans l'altération de la connectivité fonctionnelle. Des analyses ultérieures seront nécessaires pour améliorer la compréhension de ce rôle, notamment dans le contexte des déficits cognitifs post-AVC.

Selon nos résultats, une attention particulière doit être apportée aux déconnexions des fibres structurales dues aux infarctus et autres effets générant des hypersignaux de la substance blanche. Selon la littérature, l'étude de ces déconnexions peut aider à comprendre les effets globaux d'infarctus locaux et les potentielles anomalies de connectivité fonctionnelle (112).

Ici, divers aspects méthodologiques doivent être précisés. Premièrement, la proportion de recouvrement des lésions et le faible effectif dans les groupes nous empêche de pouvoir étudier les

corrélations directes entre la localisation de la lésion et le statut cognitif des patients. Deuxièmement, les analyses de connectivité fonctionnelle ont été réalisées à partir d'un seul atlas de segmentation, alors qu'il est connu que la connectivité fonctionnelle est dépendante de la méthode de segmentation (144). Troisièmement, alors que le choix de seuil de significativité non corrigé est purement arbitraire, sa valeur n'affecte que la sensibilité et non la spécificité (131). Les résultats obtenus avec  $p < 0,005$  dans cette étude ont été comparés à d'autres seuils ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ ). Le cœur du réseau identifié dans cette étude est finalement indépendant du seuil choisi puisqu'il est retrouvé à chaque valeur de celui-ci (annexe 3). Les résultats changent uniquement en termes de nombre de connexions identifiées avec 40 pour  $p < 0,001$  et 263 pour  $p < 0,01$  contre 178 dans notre étude. Cependant, il est important de noter que l'hypothèse nulle ne peut être rejetée uniquement à l'échelle du réseau des composantes extraites, et non à l'échelle de la connexion comme pourrait le faire une correction de type FDR. Ainsi, NBS offre un contrôle relativement faible pour les erreurs de type faux positif, puisque la significativité s'exprime à l'échelle du réseau et non de la connexion.

### ***2.5. Conclusion***

Cette étude apporte les preuves de l'existence d'un réseau fonctionnel altéré chez les patients présentant un trouble cognitif par rapport aux sujets qui n'en présentent pas 6 mois après AVC. Cette anomalie fonctionnelle a été déterminée sans prise en compte du profil cognitif exact des patients, de l'atrophie corticale et de la localisation de l'AVC. Les altérations de connectivité se sont révélées corrélées aux performances cognitives au même temps de suivi du protocole, et démontrant l'existence de régions clés.

Ces résultats constituent finalement un point de départ pour la définition de marqueurs IRM précis et prédictifs de troubles cognitifs, notamment dans la perspective d'une utilisation en clinique pour

prédire le devenir cognitif exact d'un patient à partir d'un seul examen. Dans la troisième partie de ce travail de thèse nous avons donc choisi d'utiliser des méthodologies d'apprentissage machine pour prédire l'état cognitif exact d'un patient au long-terme.

### **3. Prédiction du devenir cognitif au long terme des patients victimes d'un AVC.**

#### ***3.1. Introduction***

Si la littérature s'attache à mettre en évidence des marqueurs de troubles cognitifs dans les premiers mois après l'AVC, peu de données existent quant à la prédiction du devenir cognitif de patients dans les années suivant l'AVC. Le but de cette étude était d'étudier la capacité du réseau fonctionnel défini dans l'étude précédente, à prédire le devenir cognitif des patients 36 mois après leur AVC.

Dans un premier temps, l'objectif était de prédire le diagnostic de trouble cognitif, quel qu'il soit, de patients 36 mois après AVC, à partir du réseau fonctionnel mesuré 6 mois post-AVC. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à prédire plus spécifiquement un score représentatif pour chaque fonction cognitive étudiée : la mémoire, les fonctions attentionnelles/exécutives, le langage, les fonctions visuospatiales. Dans ces deux parties, les capacités de prédictions ont été comparées à la connectivité globale fonctionnelle afin de vérifier l'intérêt prédictif de notre marqueur.

#### ***3.2. Matériel et Méthodes***

Cette étude utilise les données de connectivité fonctionnelle générées dans l'étude précédentes. Les modalités d'acquisition IRM et de prétraitement de l'imagerie fonctionnelle ne seront pas détaillées ici.

### 3.2.1 Evaluation neuropsychologique des sujets

Dans cette étude, les données de 93 sujets de la cohorte STROKDEM ayant réalisé leur suivi 6 et 36 mois post-AVC ont été utilisées. Sur ces 93 sujets, 14 ont été exclus de l'étude pour mouvements excessifs en IRM, 2 pour ventriculomégalie, et 1 pour transformation hémorragique de son AVC ischémique.

Les fonctions cognitives de ces sujets ont donc été évaluées 6 et 36 mois après AVC, à l'aide d'une batterie complète de tests neuropsychologiques. Quatre domaines cognitifs ont pu être définis à partir de différents tests :

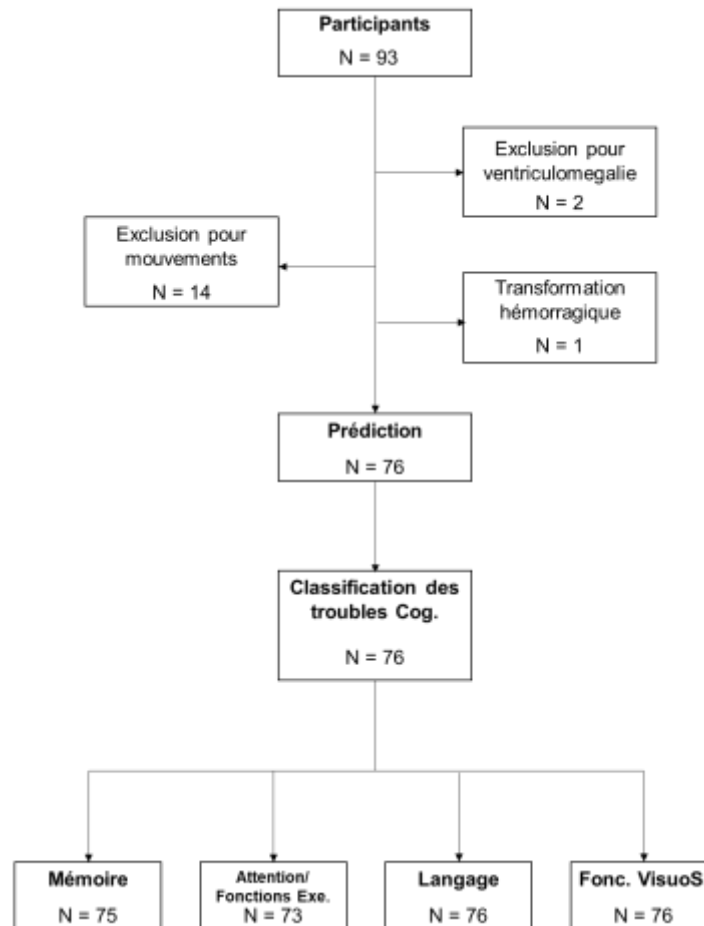


Figure 23 : Diagramme d'inclusion et d'exclusion des patients pour cette étude de prédiction des troubles cognitifs au long terme. Exe = Exécutives, Fonc. VisuoS. = fonctions visuospatiales.

- **la mémoire** à partir des tests de rappels libres immédiats et retardés de Grober & Buschke, ainsi que le score de rappel retardé du test de la figure complexe de Rey (145,146).

- **le langage** à partir des scores des tests de dénomination orale et de fluence sémantique (animal) et phonétique (mots en p) (132).

- **les fonctions attentionnelles et exécutives** à l'aide des scores des test de TMT (*Trail Making Test*) A et B, du paradigme de Stroop et de la partie « code » du test WAIS (Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes) III (134,147).

- **les fonctions visuospatiales** à l'aide des scores du test VOSP et du test de la figure complexe de Rey (67).

Pour chaque sujet et pour chaque temps de suivi, nous avons calculé un z-score spécifique à chaque test, à partir d'une base normative appariée en âge, sexe et niveau d'éducation. En moyennant les z-scores des tests avec les combinaisons ci-dessus, nous avons pu obtenir un z-score spécifique à chaque domaine cognitif.

A partir de ces données neuropsychologiques, la présence d'un trouble cognitif a pu être diagnostiqué à 6 et 36 mois post-AVC, lorsque qu'au moins un domaine cognitif présentait un z-score  $< 1.5$ .

### 3.2.2 Construction des réseaux fonctionnels

A partir des IRMfs acquises 6 mois après l'AVC et prétraitées dans l'étude précédente, nous avons pu construire pour chaque sujet un graphe  $G=(V,E)$  où  $V$  représente les 313 régions de l'atlas de Craddock précédemment utilisé et  $E$  la corrélation linéaire des décours temporels de signaux BOLD entre chaque région. Cela conduit à la création d'une matrice symétrique et pondérée de taille 313x313, avec des valeurs comprises entre -1 et 1.

Dans cette étude, nous avons également réduit la connectivité fonctionnelle globale au réseau identifié dans l'étude précédente, représentant 178 connexions.

### 3.2.3 Algorithmes d'apprentissage machine

#### *3.2.3.1. Classification du diagnostic de troubles cognitifs 36 mois après l'AVC*

Le réseau de connectivité fonctionnelle a été utilisé en entrée d'un algorithme de type « nu-SVM » afin de classer les sujets en fonction de leur état cognitif (présence ou non d'un trouble cognitif quelconque) 3 ans après leur AVC. L'algorithme « nu-SVM » fait partie de la famille des machines

à vecteurs de support (SVM, *Support Vector Machine*). Le noyau (ou kernel) utilisé a été un noyau sigmoïde, provenant de la toolbox LIBSVM (148). Voici sa formule :

$$k(x, y) = \tanh(vx^T y + c)$$

où  $x$  représente le réseau de connectivité fonctionnelle de chacun des sujets,  $y$  le l'état cognitif binaire des sujets (-1 pour absence de trouble cognitif et 1 pour la présence de trouble cognitif 36 mois après AVC), et  $v$  et  $c$  les deux paramètres à optimiser dans le modèle (respectivement le coefficient de régularisation « nu » et la constante d'interception).

La précision du modèle est évaluée à l'aide d'une validation croisée de type *leave-one out*, consistant au retrait d'un des sujets de  $x$  et  $y$ , pour effectuer un apprentissage par l'algorithme avec les données des sujets restant pour prédire le statut du sujet retiré. Cette opération est réalisée pour chaque sujet. A la fin de cette étape, la précision est mesurée à l'aide de deux indices : la sensibilité et la spécificité. Ces deux indices sont calculés à partir des indices de vrais et faux positifs et négatifs (figure 24) :

- Sensibilité =  $\frac{VP}{VP+FN}$  avec VP le nombre de vrais positifs et FN le nombre de faux négatifs.

- Spécificité =  $\frac{VN}{VN+FP}$  avec VN le nombre de vrais négatifs et FP le nombre de faux positifs.



En résumé, sensibilité permet d'évaluer si un modèle classe correctement les sujets avec troubles cognitifs, et la spécificité évalue si un modèle classe correctement les sujets sans trouble.

**Diagnostic clinique**

		TC	∅TC
Algorithme	TC	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)
	∅TC	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

Figure 24 : **Illustration d'une matrice de confusion.** Les vrais positifs et vrais négatifs correspondent aux nombres de sujets dont l'algorithme a correctement prédit le diagnostic réel (diagnostic clinique) de présence (TC) ou absence (∅TC) de trouble cognitif. Inversement, les faux positifs et négatifs correspondent aux nombres de sujets dont le diagnostic prédit par l'algorithme est différent de celui réel.

Les deux paramètres  $v$  et  $c$  sont optimisés à l'aide d'une approche *grid-search* consistant à tester une multitude de paires pour définir celle qui permettra une prédiction optimale.

Deux modèles ont été appliqués dans cette étude. Un premier modèle a été réalisé en prenant comme entrée les connexions fonctionnelles du réseau défini dans l'étude précédente et mesurées à 6 mois post-AVC, correspondant à 178 connexions par sujet. Un deuxième modèle a été étudié, en prenant en entrée la connectivité fonctionnelle totale également mesurée 6 mois post-AVC, réduit à 168 connexions à l'aide d'une analyse en composante principale (ACPr, représentant 95% de la variance totale).

### 3.2.3.2. Prédiction des scores cognitifs mesurés 36 mois après

#### AVC

Afin de modéliser les relations entre la connectivité fonctionnelle du réseau défini dans l'étude précédente et les fonctions cognitives mesurées 36 mois post-AVC, nous avons opté pour un

algorithme de *ridge regression*. Cet algorithme est basé sur une approche de régularisation permettant de récupérer en sortie les poids de prédiction de chacune des connexions. Pour cette étude nous avons utilisé une version optimisée pour MATLAB (Mathworks, Natick, EU) par Siegel *et al.* (25). Voici l'équation de l'algorithme :

$$\sum_{i=1}^n (\vec{\omega}^T \vec{x}_i - \vec{y}_i)^2 + \lambda \|\vec{\omega}\|_2^2$$

où le vecteur  $\omega$  décrit l'importance relative de chaque connexion pour la prédiction du score  $y$ . Une première boucle d'optimisation du facteur  $\lambda$  est réalisée au niveau de chaque sujet, pour des valeurs comprises entre 1 et  $10^5$ , afin de minimiser son erreur de prédiction  $(\vec{\omega}^T \vec{x}_i - \vec{y}_i)^2$ . Ce facteur  $\lambda$  est responsable de la réduction optimale de l'erreur de prédiction. Une seconde boucle de *leave-one out* est réalisée en appliquant le facteur  $\lambda$  optimal, afin de prédire le score de chaque sujet.

La précision de prédiction du modèle est évaluée à l'aide du carré du coefficient de Pearson entre les scores mesurés et les scores prédits. Cette « variance expliquée » représente le pourcentage de variance expliquée par le modèle.

Afin de visualiser les connexions les plus discriminatives dans nos modèles, les poids de prédiction de tous les sujets sont moyennés, générant un vecteur de poids pour l'ensemble des connexions des modèles.

Enfin, la significativité de chaque modèle est évaluée à l'aide d'un test de permutations. Les scores cognitifs de chaque sujet sont permutés entre eux aléatoirement et une prédiction de ces scores permutés est réalisée. Dix milles permutations sont ainsi réalisées. A la fin, la significativité du modèle est définie si moins de 1% des prédictions de modèles permutés a un  $r^2$  supérieur au modèle initial non permuté.

Quatre modèles correspondant aux quatre domaines cognitifs ont été créés, le nombre de sujets dans chacun pouvant varier dû aux tests potentiellement non réalisés ou non terminés ( $n = 75$  pour la mémoire,  $n = 73$  pour les fonctions attentionnelles/exécutives,  $n = 76$  pour le langage et la perception visuospatiale, figure 23).

#### 3.2.4. Analyse de l'atrophie corticale

Les données structurelles issues des séquences de 3DT1 ont été analysées à l'aide de FSL-VBM ([fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM)), outil de morphométrie basée sur les voxels disponibles dans la logithèque FSL (137,138).

Tout d'abord, la substance grise visible sur les images pondérées T1 a été segmentée et normalisée dans l'espace MNI-152. Les images résultantes ont été moyennées entre elles afin de créer un atlas spécifique à l'étude. Ensuite, l'ensemble des masques de substance grise ont été recalés sur ce *template* spécifique. Ces images ont ensuite été lissées en appliquant un kernel gaussien isotropique ( $\sigma = 10$  mm). Pour finir, nous avons appliqué un modèle linéaire généralisé à l'échelle du voxel avec un test non-paramétrique par permutation, afin de comparer le niveau de gris entre les groupes sur chaque voxel (139).

Dans un deuxième temps, une analyse VBM a été réalisée avec les masques des ROI impliquées dans les résultats de l'analyse fonctionnelle.

Pour l'ensemble de ces analyses, un seuil de  $p < 0.05$  a été défini pour la significativité (après correction FDR), corrigé avec âge, sexe et niveau d'éducation dans les modèles.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Données démographiques, vasculaires et neuropsychologiques

<i>Paramètres Cliniques</i>	Participants (n = 76)
Age, années (moy ± ET)	61.16 ± 12.59
Hommes, n (%)	46 (61%)
Niveau d'éducation, années (moy ± ET)	11.53 ± 3.95
Troubles cognitifs M6/M36 (n)	38/34
<b><i>Caractéristiques de la lésion</i></b>	
Volume de la lésion, cm <sup>3</sup> (moy ± ET)	12.8 ± 2.86
<b><i>Territoires vasculaires touchés, n</i></b>	
ACM (droite)	20
ACM (gauche)	23
ACP (droite)	3
ACP (gauche)	6
ACA (droite)	3
ACA (gauche)	2
Artère Choroïdienne (gauche/droite)	2
Artère Cérébelleuse (gauche/droite)	10
Tronc Cérébral	7

Tableau 9 : Données cliniques et lésionnelles des sujets pour cette étude.

Les sujets de l'étude avaient en moyenne 61 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (61%), et présentaient un niveau d'éducation moyen de 11 ans. Parmi eux, 38 (50%) étaient diagnostiqués pour un trouble cognitif 6 mois après AVC, et 34 (45%) pour un trouble cognitif 36 mois après AVC (tableau 9). La majorité des sujets présentaient des lésions ischémiques dans les territoires de l'artère cérébrale moyenne, notamment droite, ainsi que dans les territoires des artères cérébelleuses. Sur l'ensemble des sujets explorés, la moyenne de volume des lésions ischémiques

était de 12mm<sup>3</sup>. Au niveau neuropsychologique, aucune différence entre les z-scores moyens des quatre domaines (mémoire, attention/fonctions exécutives, langage, fonctions visuospatiales) entre 6 et 36 mois post-AVC n'était observée (tableau 11).

### 3.3.2 Classification de l'état cognitif des sujets 36 mois après l'AVC

Tout d'abord, nous avons utilisé un algorithme de SVM pour classer l'état cognitif des sujets 36 mois post-AVC, en fonction de l'atteinte ou non de leurs fonctions cognitives. Les résultats ont montré que la classification à partir du réseau fonctionnel mesuré 6 mois après l'AVC permettait de classer les sujets avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 97% ( $v = 0.89$ ,  $c = 8.9300$ ; tableau 10).

<b>Modèle</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>
Réseau troubles cognitifs	<b>97.06%</b>	<b>100%</b>
Connectivité globale	<b>83.89%</b>	<b>90.48%</b>

Tableau 10 : Mesures de sensibilité et spécificité des classifications avec le réseau fonctionnel des troubles cognitifs post-AVC et de la connectivité globale.

Dans un second modèle, nous avons utilisé la même classification en prenant cette fois-ci la connectivité fonctionnelle cérébrale globale, dimensionnellement réduite par ACPr. Les résultats ont montré une spécificité réduite à 90.5% et une sensibilité de 84% ( $v = 0.7050$ ,  $c = 6.6010$ ; tableau 10).

## 3.3.3 Prédiction du score cognitif des sujets 36 mois après AVC

Fonction Cognitive	6 mois post-AVC		36 mois post-AVC	
	Avec troubles cognitifs	Sans troubles cognitifs	Avec troubles cognitifs	Sans troubles cognitifs
<b>Mémoire</b>	-0.29 ± 1.04	0.72 ± 0.67	-0.41 ± 1.08	0.72 ± 0.60
<b>Attention/fonctions exécutives</b>	-0.62 ± 1.25	0.08 ± 0.96	-0.41 ± 1.21	0.21 ± 0.58
<b>Langage</b>	-0.33 ± 0.79	0.09 ± 1.15	-0.26 ± 0.90	0.37 ± 0.64
<b>Fonctions Visuospatiales</b>	-0.24 ± 0.91	0.19 ± 0.47	-0.27 ± 0.97	0.27 ± 0.45

Tableau 11 : Z-scores moyen des sujets diagnostiqués ou non avec un trouble cognitif 6 et 36 mois après AVC, dans chaque domaine cognitif. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type.

Dans le but d'explorer plus précisément les fonctions cognitives, nous avons utilisé un modèle de *ridge regression* pour prédire les z-scores correspondant à la mémoire, les fonctions exécutives et attentionnelles, le langage et les capacités visuospatiales. Les résultats de la prédiction ont montré différents niveaux de précision de prédiction entre les domaines, où le z-score de la mémoire était le moins bien expliqué par le réseau fonctionnel ( $r^2 = 0.33$ ;  $\lambda = 9.1 \times 10^5$ ;  $p < 0.001$ ; figure 25A), tandis que le z-score des fonctions visuospatiales était le mieux prédit ( $r^2 = 0.72$ ;  $\lambda = 9.3 \times 10^5$ ;  $p < 0.001$ , figure 25D). Le réseau de connectivité fonctionnelle permettait d'expliquer à 57% ( $p < 0.001$ ;  $\lambda = 8.9 \times 10^5$ ; figure 25B) et 47% ( $p < 0.001$ ;  $\lambda = 9.1 \times 10^5$ , figure 25C) respectivement les z-scores des fonctions attentionnelles/exécutives et du langage. Ces données sont résumées dans le tableau 12.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'effet des lésions ischémiques et des hypersignaux de la substance blanche sur les efficacités de prédiction de nos modèles. Dans les deux cas, ni l'ajout du volume lésionnel, ni l'ajout de l'échelle de Fazekas n'a apporté suffisamment d'information pour améliorer statistiquement l'efficacité de prédiction (tableau 12,  $p > 0.05$ , test de Wilcoxon).

### 3.3.4 Identification de motifs de connectivité spécifiques aux domaines cognitifs

Modèles	Mémoire	Attention/Fonctions	Langage	Fonctions
		Exécutives		Visuospatiales
<b>Réseau troubles cognitifs (r<sup>2</sup>)</b>	0.33	0.57	0.47	0.72
<b>Réseau troubles cognitifs, volume lésionnels (r<sup>2</sup>)</b>	0.32	0.37	0.39	0.47
<b>Réseau troubles cognitifs, échelle de Fazekas (r<sup>2</sup>)</b>	0.45	0.18	0.59	0.82

Tableau 12 : Précisions de prédiction exprimée par le coefficient  $r^2$  pour chaque modèle et fonction cognitive.

A partir des vecteurs de poids de prédiction du modèle de *ridge regression* nous avons pu projeter sur un *glass brain* les connexions les plus prédictives pour chaque domaine cognitif (figure 26). Par soucis de représentation, seules 50% des connexions les plus prédictives ( $n = 89$ ) sont affichées.

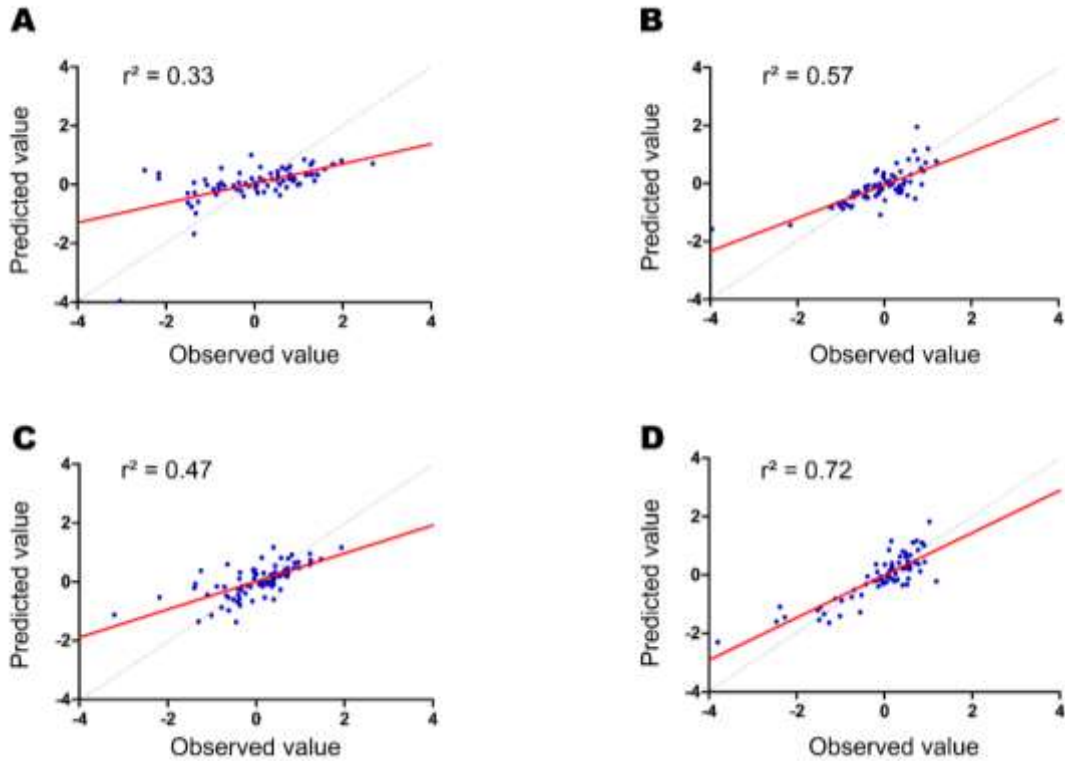


Figure 25 : Résultats des prédictions des z-scores des 4 domaines cognitifs 36 mois post-AVC à partir du réseau fonctionnel spécifique aux troubles cognitifs mesuré 6 mois après AVC. Les graphiques représentent les z-scores observés par rapport à ceux prédits par le modèle d'apprentissage machine. La droite rouge représente la droite de régression des points, et la droite en pointillés gris représente la droite de régression  $r^2 = 1$ . Le  $r^2$  correspond au carré du coefficient de régression. A : mémoire, B : attention. Fonctions exécutives et attentionnelles, C : langage, D : fonctions visuospatiales.

Globalement, chaque domaine cognitif semblait être associé à des motifs de connexions différents.

Pour la prédiction du z-score de la mémoire, les connexions les plus prédictives connectaient principalement le lobe supérieur frontal gauche au cortex temporal inférieur gauche, et le cortex



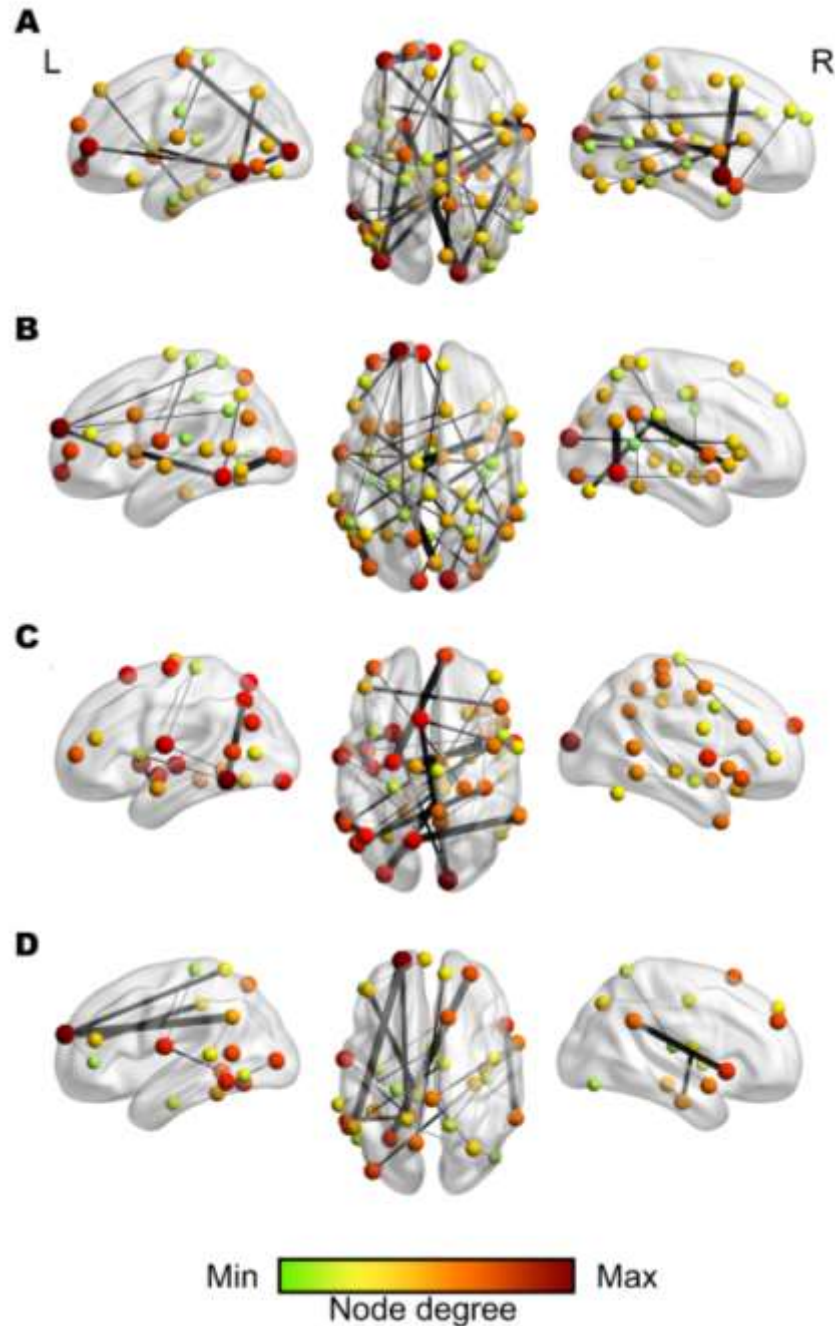


Figure 26 : **Projection des connexions discriminantes en fonction des poids de prédiction associés pour chaque domaine cognitif.** Représentation des 89 connexions les plus discriminantes pour (A) la mémoire, (B) les fonctions attentionnelles et exécutives, (C) le langage, (D) les fonctions visuospatiales. L'épaisseur des connexions est fonction des points de prédictions de chacune. La couleur des nœuds représente le nombre de connexions sur chacun (= degré).

occipital gauche aux cortex préfrontal gauche et temporal inférieur. Dans l'hémisphère droit, il s'agissait de connexions reliant le cortex occipital à l'insula et le cortex temporal supérieur au cortex préfrontal (figure 26A).

La prédiction du score des fonctions attentionnelles et exécutives a révélé des connexions prédictives reliant le cortex frontal aux cortex temporaux inférieur gauche, temporaux supérieur droit, angulaires et insulaires (figure 26B).

La prédiction du score de langage a montré des connexions entre le cortex temporal inférieur gauche et les cortex pariétaux, entre le cortex frontal inférieur et les insulas, et entre le cortex précentral gauche et le cortex frontal droit (figure 26C).

Enfin, la prédiction du z-score des fonctions visuospatiales a montré des connexions reliant principalement le cortex frontal supérieur gauche au gyrus angulaire gauche et au cortex supérieur pariétal gauche. Il existait également des connexions entre le cortex frontal droit et le gyrus temporal médian gauche ainsi qu'entre le cortex frontal inférieur droit et gyrus angulaire droit.

Pour chaque domaine cognitif, aucune corrélation entre le z-score à M36 et une atrophie de la substance grise préexistante à M6 n'a été retrouvée à partir des analyses de VBM.

### ***3.4. Discussion***

Dans cette étude, à l'aide de méthodologies d'apprentissage machine, nous avançons l'hypothèse que les troubles cognitifs à long terme au décours d'un AVC sont susceptibles d'être prédits par la connectivité d'un réseau fonctionnelle mis en évidence dans l'étude précédente et mesuré 6 mois après AVC. Nos résultats suggèrent (i) que ce réseau peut correctement prédire la survenue de troubles cognitifs 36 mois après un AVC, (ii) que ce réseau peut prédire distinctement des altérations de fonctions mnésiques, attentionnelles et exécutives, du langage et des fonctions visuospatiales, (iii) qu'il existerait pour chaque domaine cognitif une signature fonctionnelle particulière associée à leur altération.

Dans la première partie de cette étude, nous avons montré que le réseau précédemment défini mesuré 6 mois après l'AVC était capable de prédire le diagnostic de troubles cognitifs 30 mois plus tard. La même approche cette fois avec la connectivité fonctionnelle globale a montré des performances de classifications plus réduites. Ces résultats confirment le réseau fonctionnel comme marqueur prédictif potentiel pour les troubles cognitifs long terme. Il est intéressant de signaler que parmi tous les sujets de l'étude, la précision de classification était similaire si les sujets perdaient ou développaient un trouble cognitif entre 6 et 36 mois après l'AVC. Cela suggère que les mécanismes fonctionnels soient potentiellement déjà préétablis 6 mois après AVC. D'autres études seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Cependant, de nombreuses études soulignent le fait que les mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs puissent être distincts entre les domaines cognitifs (26,95). A cet effet, nous avons utilisé un algorithme d'apprentissage machine pour prédire un z-score spécifique à 4 domaines cognitifs, 36 mois après AVC. Les résultats ont d'abord montré que la précision de prédiction était variable selon les domaines, où le z-score de mémoire est le moins bien expliqué, et dans un deuxième temps que chaque fonction cognitive était associée à des motifs de connexions discriminantes spécifiques à chaque domaine.

La prédiction du z-score de mémoire a montré que les connexions les plus prédictives étaient liées au cortex frontal supérieur gauche, mais aussi au cortex pariétal gauche et temporal droit. La physiopathologie des troubles mnésiques post-AVC est encore mal comprise, néanmoins la littérature semble montrer un lien avec l'apparition d'anomalies morphologiques du lobe temporal médian, et particulièrement de l'hippocampe (116).

La projection des connexions discriminantes pour la prédiction du z-score de langage a montré que les connexions les plus discriminantes étaient principalement localisées dans l'hémisphère gauche

et plus particulièrement au niveau du cortex frontal inférieur, temporal et pariétal. Ces résultats sont cohérents avec les données connues sur la signature structurale des troubles du langage (117).

Concernant les fonctions attentionnelles et exécutives, nous avons mis en évidence des connexions particulièrement reliées au cortex frontal supérieur gauche, mais aussi aux cortex occipitaux droits et gauches, ainsi que les cortex pariétaux et inférieur frontal droit. Ces résultats sont relativement cohérents avec les données de la littérature montrant que les fonctions exécutives seraient potentiellement assurées par des réseaux localisés dans des régions similaires, particulièrement le cortex frontal supérieur et pariétal (149). Également, les fonctions attentionnelles sont connues pour être assurées par des réseaux impliquant notamment le cortex frontal inférieur et pariétal, en accord avec nos résultats (57).

Enfin, la prédiction du z-score des fonctions visuospatiales montre une signature également spécifique, caractérisée par des connexions impliquant particulièrement le cortex frontal supérieur gauche et reliant le cortex frontal inférieur droit avec le cortex pariétal droit. Dans la littérature, ces fonctions sont démontrées comme étant structurellement assurées par le faisceau longitudinal supérieur droit, reliant notamment le cortex pariétal droit au cortex inférieur frontal droit (68).

La projection des connexions les plus prédictives suggère que les troubles cognitifs présenteraient des mécanismes fonctionnels spécifiques à chaque fonction cognitive. Cependant, la mémoire, les fonctions attentionnelles/exécutives et visuospatiales partagent en commun des altérations de connectivité fonctionnelle du cortex supérieur frontal gauche. Cette région a déjà été identifiée dans l'étude précédente comme étant une région centrale dans l'organisation du réseau fonctionnel des troubles cognitifs post-AVC. Anatomiquement, cette région est située au niveau de l'extrémité antérieure de la partie dorsolatérale du cortex supérieur frontal (150). Son rôle dans la mémoire épisodique et l'attention a par ailleurs déjà été identifié (151,152). Nos résultats sur les fonctions

visuospatiales montrent une certaine cohérence avec les études antérieures qui indiquent que cette région semble par ailleurs être connectée au repos au gyrus angulaire, au précuneus et autres régions pariétales (150). De potentielles études ultérieures pourraient s'intéresser à définir plus précisément le lien entre la connectivité fonctionnelle de l'extrémité dorsolatérale du cortex frontal supérieur gauche et l'apparition de troubles cognitifs au long terme au décours d'un AVC.

Dans la cohorte STROKDEM, les lésions ischémiques des patients ont la particularité d'être dispersées dans le parenchyme, empêchant la réalisation d'étude de LSM à l'échelle du voxel. Même si l'ajout du volume lésionnel n'apporte pas d'informations permettant d'améliorer la précision de la prédiction, il n'est pas possible dans cette étude de conclure sur l'effet réel de la lésion sur nos résultats. De même, l'ajout de l'échelle de Fazekas mesurée à la phase aiguë n'améliore pas significativement la précision de prédiction. Ce résultat va à l'opposé de notre hypothèse proposant un rôle particulier des altérations de la substance blanche dans les déficits fonctionnels observés, comme il a été mis en évidence dans l'étude précédente. Cependant, l'échelle de Fazekas ne serait peut-être pas le marqueur le plus précis et sensible pour évaluer le niveau d'altération de la substance blanche. La mesure du volume total des lésions pourrait être un premier marqueur puisque dans certaines études ce volume semble être corrélé à l'apparition d'un déclin cognitif chez des sujets sains, particulièrement au niveau des fonctions exécutives et visuospatiales (153).

### ***3.5. Conclusion***

Cette étude suggère qu'un réseau fonctionnel de repos spécifique aux troubles cognitifs post-AVC permet de prédire la survenue de trouble cognitif 36 mois après un AVC, ainsi que le niveau précis d'altération des fonctions cognitives. Les précisions de prédiction inhérentes à chaque domaine varient entre les fonctions cognitives, tout comme la signature fonctionnelle associée. Ces résultats

corroborent les théories émergentes de mécanismes physiopathologiques potentiellement spécifiques à chaque domaine de la cognition touché par l'AVC.

## ***Chapitre 4 : Discussion et perspectives***

Ce travail de thèse, visant à définir de nouveaux marqueurs de troubles cognitifs post-AVC a permis de montrer l'apparition d'anomalies structurelles du lobe temporal médian associé à l'apparition de troubles cognitifs et la présence d'anomalies de connectivité fonctionnelle globales et conjointes 6 mois après l'AVC. Ces anomalies de connectivité ont par ailleurs une certaine capacité à prédire le devenir cognitif à plus long terme des patients.

### **1. Discussion générale**

Au sein de la cohorte STROKDEM, regroupant un ensemble de sujets victimes d'un premier AVC ischémiques, près de 50% des participants développent des troubles de la cognition 6 mois après AVC. Chez ces sujets, ces troubles ont la particularité d'être modérés voire faibles, comme en témoignent les valeurs moyennes de score MoCA et MMSE. Dans les pathologies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer, des études ont mis en évidence l'existence d'anomalies cérébrales dès les premiers signes d'atteinte cognitive (stade MCI) (154). Plus particulièrement, ces anomalies se caractérisent par une atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal, deux structures clés du lobe temporal médian impliquées dans la mémoire et le repérage spatial. En ce sens, dans la première étude nous avons souhaité étudier ces deux structures afin de mettre en évidence de potentielles atteintes similaires pouvant expliquer le trouble cognitif des patients victimes d'un AVC.

Nous avons donc montré que la présence de trouble cognitif, quel qu'il soit, pouvait se caractériser par une atrophie spécifique et caractéristique du l'hippocampe et du cortex entorhinal. Chez l'Homme, cette atrophie est marquée au niveau du cortex entorhinal, tandis que l'hippocampe était

plutôt déformé au niveau antérieur et postérieur à gauche. L'analyse de ces deux structures dans un modèle de rats ischémiés montrait des altérations analogues.

Dans un contexte de processus neurodégénératif tel que la maladie d'Alzheimer, dont la survenue d'un AVC est l'un des principaux facteurs de risque, cette hypothèse serait potentiellement en accord avec l'évolution du processus dégénératif qui débute précocement dans l'hippocampe et le cortex entorhinal au stade de trouble cognitif léger (126). Plus spécifiquement, ce processus démarrerait au niveau des couches CA1 et CA2 de l'hippocampe. Des travaux histologiques sur les troubles cognitifs post-AVC ont d'ailleurs montré qu'il existait effectivement une atrophie neuronale de ces couches chez les patients atteints de troubles cognitifs, voire de démence (115). Cependant, la résolution spatiale offerte par l'IRM 3T sur laquelle les données ont été acquises ne nous permet pas de pouvoir étudier séparément ces couches. Enfin, peu de sujets de la cohorte STROKDEM développent au final une démence, ce qui nous empêche de pouvoir évaluer l'aggravation de l'atrophie du lobe temporal médian. Comparé aux patients de type MCI et aux données histopathologiques de la littérature sur les troubles cognitifs post-AVC, les altérations mises en évidence ici paraissent finalement légères (114,115). L'origine probable serait le caractère modéré des troubles cognitifs des patients inclus dans le protocole. Dans la deuxième étude, nous avons montré que ces mêmes patients ne présentaient pas d'atrophie globale de la substance grise, contrairement à ce qui peut être rapporté dans la littérature (80). Ici, les altérations structurelles de la substance grise seraient donc restreintes au lobe temporal médian.

Cependant, nous nous interrogeons sur la pertinence de ces résultats pour expliquer l'origine des troubles cognitifs post-AVC. D'une part, il semble peu probable qu'une atteinte restreinte au lobe temporal médian puisse expliquer la variété des déficits observés chez les sujets, sachant que 25% d'entre eux montrent une atteinte de plusieurs fonctions cognitives simultanées. D'autre part, aucun



lien clair avec les lésions ischémiques peut être mis en évidence étant donné la haute variabilité de localisation. Ces éléments nous ont donc amenés à penser que l'hippocampe et le cortex entorhinal sont finalement deux structures peu pertinentes dans un objectif de caractérisation des troubles cognitifs post-AVC.

En revanche, ces résultats nous informent qu'une lésion ischémique peut avoir des effets à distance, confirmant ce qui a déjà été observé dans la littérature (102). En parallèle, de nombreuses études s'accordent de plus en plus sur le fait que les dysfonctions cognitives semblent plutôt liées à des perturbations de réseaux cérébraux complexes et distribués, soutenant physiologiquement ces fonctions cognitives (140). Cela nous a donc amené à rechercher des mécanismes plus globaux et distribués, notamment en termes de connectivité fonctionnelle, pouvant expliquer l'apparition des troubles cognitifs post-AVC.

En comparant la connectivité fonctionnelle globale à 6 mois après un AVC de patients avec et sans trouble cognitif, nous avons pu mettre en évidence un réseau particulier et en ce sens spécifique à ces troubles. Ce réseau est principalement axé autour des régions frontales et temporales, coïncidant avec les atteintes exécutives, attentionnelles et mnésiques. Ce réseau a par ailleurs été défini en comparant des patients avec et sans troubles cognitifs, et serait potentiellement commun aux différentes fonctions cognitives. Cette particularité a été montrée également dans le DMN, connu pour être un marqueur sensible de troubles cognitifs globaux (93). Néanmoins, les résultats ont montré que chaque fonction cognitive pouvait être corrélée à des motifs spécifiques de ce connectivité, notamment autour du cortex supérieur frontal gauche, impliqué dans la majorité des fonctions. Cette capacité constitue une force principale de ce réseau puisqu'en plus d'être commun aux fonctions cognitives, il pourrait expliquer plus spécifiquement chaque domaine. Ainsi, les troubles cognitifs post-AVC devraient donc être considérés à une échelle plus globale que locale.

A l'issue des deux premières études focalisées sur la physiopathologie des troubles cognitifs post-AVC, nous avons souhaité avoir une approche plus clinique en utilisant les données recueillies pour établir des modèles de prédiction de troubles cognitifs au long terme après un AVC. L'aboutissement de cette approche permettrait de pouvoir déterminer spécifiquement le type d'atteinte dont pourrait souffrir un patient et ainsi guider sa prise en charge rééducative.

En cela, le réseau fonctionnel identifié ici semble le plus adapté étant donné son caractère commun aux troubles cognitifs, mais également spécifiques aux fonctions cognitives comme il a été montré dans les études de corrélation. L'hypothèse de la troisième étude était que ce réseau puisse être un bon marqueur prédictif du devenir cognitif des patients 3 ans après leur AVC.

A l'aide de modèles de classification et régression, nous avons montré que le réseau mesuré 6 mois après AVC pouvait dans un premier temps prédire l'atteinte cognitive globale 30 mois plus tard, avec un haut niveau de précision. Dans un deuxième temps, la prédiction des scores de chaque fonction cognitive a montré différents niveaux de prédictions ainsi que des signatures fonctionnelles spécifiques à chaque domaine. Dans cette étude, nous explicitons que le réseau identifié dans cette thèse prédit le mieux les atteintes des fonctions attentionnelles, exécutives et visuospatiales, comparé aux fonctions mnésiques. Nous émettons l'hypothèse que les troubles mnésiques seraient plus volontiers associés aux altérations structurelles de l'hippocampe et du cortex entorhinal qu'au déficit de connectivité fonctionnelle du réseau identifié. En effet, il s'agit de la dysfonction cognitive la moins bien expliquée par la connectivité fonctionnelle et serait potentiellement mieux expliquée dans un modèle de prédiction par les cartes de déformations des hippocampes des patients.

*In fine*, les données montrent que ce réseau fonctionnel constituerait un marqueur potentiellement pertinent dans la prédiction de l'état cognitif à long terme, puisque chaque fonction cognitive est associée à une signature spécifique.

## **2. Limitations**

Plusieurs limitations peuvent être identifiées et discutées dans ce travail. Premièrement, l'inconnue principale de ce travail réside dans l'origine physiopathologique de cette altération de connectivité fonctionnelle. L'étude des lésions dans la cohorte STROKDEM montre que les lésions, bien qu'étant majoritairement localisées dans les territoires perfusés par l'artère cérébral moyenne, sont éparpillées dans le parenchyme. Le recouvrement de localisation des lésions de l'ensemble de la cohorte est de maximum 10%. Notre étude indique donc que les déficits fonctionnels et structurels se produisent quel que soit la localisation de la lésion. De telles observations ont déjà pu être réalisées dans la littérature, suggérant que les mécanismes fonctionnels mis en jeu dans les troubles cognitifs sont indépendants de la localisation exacte de la lésion (88). Cependant, la disparité trop importante des lésions nous empêche de pouvoir étudier plus profondément les effets de celles-ci sur les résultats obtenus. De plus, les AVC de la cohorte STROKDEM sont de petite taille et engendrent des troubles cognitifs plutôt modérés en intensité par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature (17).

Au-delà des lésions ischémiques, la littérature montre que hypersignaux de la substance blanche seraient susceptibles d'intervenir dans le processus physiopathologique des troubles cognitifs post-AVC (153,155). Dans ce travail, la prise en compte de ces lésions n'a pu se faire qu'à travers

l'échelle de Fazekas car les outils de segmentation automatique de ces lésions ne sont pas encore optimaux et sont sujets à de nombreux faux positifs et faux négatifs.

L'une des limites également de cette étude concerne l'absence de confirmation de nos résultats sur d'autres bases de patients post-AVC. En ce sens, les consortia internationaux STROKOG et METACOHORTS auxquelles sont rattachées les cohortes DEDEMAS à Munich et TABASCO à Tel-Aviv, permettraient une mise en commun des données pour vérifier la reproductibilité de nos résultats sur d'autres types de patients et de machines IRM (156,157).

### **3. Perspectives**

Les perspectives de ce travail sont nombreuses tant les mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs sont peu connus. Nous avons choisi néanmoins de présenter trois perspectives directes de cette thèse, à court, moyen et long terme.

#### ***3.1. Etude des effets de diaschisis des lésions***

A court terme, la perspective principale est d'étudier l'impact d'un AVC sur les dégradations fonctionnelles et structurales mises en évidence ici. L'hypothèse la plus partagée à l'heure actuelle concerne les perturbations observées à distance d'un AVC qui seraient causées par sa propension à détruire des fibres de communication (102). En ce sens, Kuceyeski *et al* ont pu montrer que des

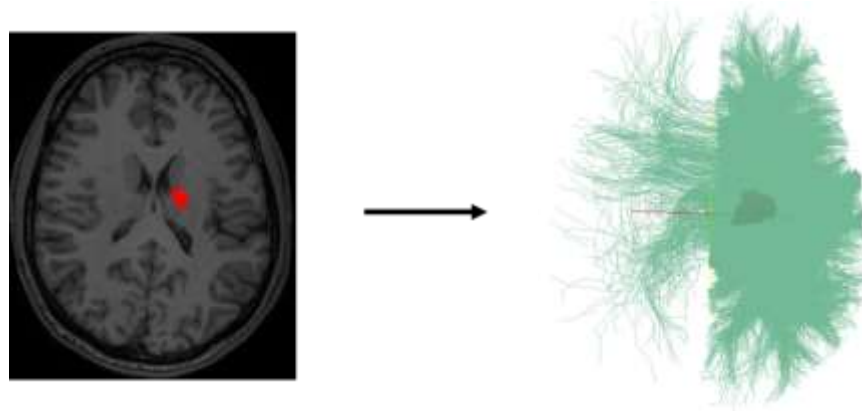


Figure 27 : Illustration des fibres de substance blanche (en vert) potentiellement touchées par une lésion ischémique (en rouge à gauche en vue radiologique sur l'image pondérée T1) sur un sujet sain témoin.

lésions aux localisations variées pouvaient toucher spécifiquement des faisceaux et déconnecter des régions particulières et engendrer même des troubles fonctionnels à la phase chronique (112). Afin de mieux comprendre l'impact des lésions sur les fibres, de futurs travaux pourraient étudier l'effet d'une lésion sur des connectomes, afin d'identifier les déconnexions engendrées et les modifications topologiques induites.

C'est en cela que s'inscrit le projet COBALTS (*Connectome Based Analysis of Long Term Post Stroke Cognitive Disorders*) initié au laboratoire. Brièvement, celui-ci consiste à projeter des lésions ischémiques des patients issus de l'étude STROKDEM sur des connectomes de sujets sains à haute résolution, fournis par le Human Connectome Project. Pour chaque patient, la lésion projetée sur chacun des connectomes de sujets sains permettrait de déterminer les fibres touchées. Cela reviendrait à obtenir la signature de déconnexion de chaque lésion (figure 26) et conduirait à identifier les liens existants entre ces fibres atteintes et le trouble cognitif sous-jacent. L'hypothèse serait que l'ensemble des lésions présentent un motif particulier de fibres déconnectées serait corrélé à l'apparition de dysfonctions dans chacun des domaines cognitifs.

L'objectif d'étudier à la fois l'effet des lésions ischémiques et les hypersignaux la substance blanche en s'inspirant de modèles déjà existants (113). Malgré la localisation très variable des

lésions ischémiques, nous formulons l'hypothèse que les patients développant des troubles cognitifs présentent une atteinte de faisceaux spécifiques par rapport à des patients sans trouble cognitifs.

### ***3.2 Quels effets des altérations de la substance blanche ?***

Au-delà de la lésion ischémique, les lésions de la substance blanches visibles en hyperintensités sur des images FLAIR seraient susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition de troubles cognitifs. Comme précisé dans le chapitre introductif, la littérature s'accorde sur l'existence d'un lien entre la présence de lésions de la substance blanche et l'altération de fonctions cognitives. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sont encore peu connus. Les résultats de la deuxième étude montrent que le score de Fazekas pouvait potentiellement expliquer en grande partie les anomalies de connectivité fonctionnelle retrouvées chez les patients avec troubles cognitifs 6 mois après AVC. Nous pensons donc que de plus amples travaux sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet de ces lésions de la substance blanche sur la cognition et également la connectivité fonctionnelle.

Tout d'abord, l'un des principaux freins à l'étude des hyperintensités de la substance blanche est le manque d'outil de segmentation fiable et précis. En cela, nous avons monté au laboratoire le projet DHYP (Segmentation des hyperintensités de la substance blanche par deep learning convolutif) en partenariat avec la plateforme Bilille visant à utiliser un algorithme de deep learning convolutif pour obtenir une segmentation efficace et fiable de ces lésions. Cette approche a l'avantage d'être multimodale en utilisant les informations d'images 3DT1, T2\* et FLAIR.

Pour étudier l'effet de ces lésions sur les troubles cognitifs, nous proposons deux approches. Dans un premier temps, nous émettons l'hypothèse que les déficits cognitifs présentés 6 et 36 mois post-

AVC peuvent être corrélées aux localisations des hyperintensités de la substance blanche, de manière spécifique à chaque fonction cognitive. En ce sens, la méthodologie développée par Zhao *et al* semble adaptée à notre hypothèse et permettrait d'étudier également la part de la lésion ischémique et des lésions de la substance blanche dans l'explication des troubles cognitifs (113).

Dans un deuxième temps, nous émettons l'hypothèse que les hyperintensités de la substance blanche aient un effet de déconnexion sur les fibres les traversant, engendrant l'apparition de déficits de fonctions cognitives spécifiques. En cela, la méthodologie développée dans le cadre du projet COBALTS (voir détails dans la partie 3.1 précédente) paraît adaptée pour étudier ces effets.

### ***3.3. Intégration des résultats dans des modèles d'apprentissage machine multimodaux***

A moyen terme, il est envisageable d'imaginer l'élaboration de modèles statistiques prédictifs plus complexes permettant de prendre en compte des données aux origines multiples (cliniques, biologiques, neuropsychologiques) afin de définir un modèle optimal pour chacun des domaines cognitifs et prédire au mieux l'évolution des patients.

Il faut pour cela utiliser des algorithmes de sélection d'attributs, tels que le *random forest* qui permettent de sélectionner en amont de la prédiction des groupes d'attributs les plus discriminants pour la prédiction finale afin d'optimiser celle-ci. Au-delà d'améliorer la précision de prédiction, ce type d'approche permet également de pouvoir déterminer des groupes de marqueurs les plus associés à un score clinique. Cela permettrait de pouvoir intégrer à la fois le réseau fonctionnel et les déformations de l'hippocampe dans différents modèles afin d'identifier de nouveaux groupes de marqueurs prédictifs spécifiques à chaque fonction cognitive. L'ajout de données telles que la

fatigue post-AVC, l'anxiété et la dépression pourraient ainsi aider à prédire le devenir cognitif des patients sachant que ces troubles influent directement les capacités cognitives des patients.

Grâce à de tels algorithmes et aux données biologiques, neuropsychologiques et cliniques disponibles dans le protocole STROKDEM, cette approche permettrait de définir les modèles les plus prédictifs pour chaque fonction cognitive, dans une optique d'utilisation en clinique.

#### **4. Rationnel clinique des travaux**

Les résultats de ce travail nous amènent à penser que les mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs soient finalement distincts entre les différentes fonctions atteintes, se traduisant par une signature fonctionnelle spécifique à chaque type d'atteinte.

Pouvoir prédire à partir d'une seule IRM à 6 mois post-AVC spécifiquement le devenir cognitif des patients 3 ans plus tard, permettrait la mise en place d'une prise en charge personnalisée et adaptée à chaque patient victime d'un AVC. Si l'on imagine la possibilité d'une utilisation clinique de ce système de prédiction, l'utilisation d'une IRM à 6 mois post-AVC semble cohérent puisque le délai est suffisamment tôt pour limiter les troubles cognitifs à long terme grâce à une rééducation adaptée, et suffisamment tard pour que le patient puisse se remettre psychologiquement de leur accident. Nos travaux montrent que les troubles cognitifs se caractérisent par des anomalies de connectivité fonctionnelle. Or dans ce cadre, la stimulation magnétique transcrânienne obtient des résultats de rééducation fonctionnelle très prometteurs pour le futur. Des travaux locaux ont pu montrer que l'étude en IRMf des hémisphères spatiales post-AVC pouvait amener à la compréhension des mécanismes sous-jacents et identifier des structures clés (59). La stimulation magnétique transcrânienne de ces régions permettrait potentiellement de réduire les déficits d'attention spatiale des patients. Dans ce contexte, il serait possible d'imaginer des stratégies de



stimulation magnétique transcrânienne ciblées par exemple sur le cortex frontal supérieur gauche, identifié comme structure clé dans les déficits de connectivité fonctionnelle des troubles cognitifs post-AVC.

Pour finir, l'ensemble des travaux tendent à montrer que les troubles cognitifs devraient être finalement considérés à l'échelle de chaque fonction cognitive avec des tests plus spécifiques, plutôt qu'à une échelle globale avec une évaluation à partir de tests globaux comme le MoCA ou MMSE.

## **5. Conclusion générale**

Le travail effectué pendant cette thèse rapporte donc l'existence de deux altérations principales chez des patients présentant des troubles cognitifs 6 mois après AVC, l'une structurelle du lobe temporal médian et l'autre de connectivité fonctionnelle. Les résultats montrent que ces troubles cognitifs peuvent être caractérisés à l'échelle de la fonction cognitive par un réseau fonctionnel spécifique à la pathologie. De plus, des études basées sur des algorithmes d'apprentissage machine montrent que ce marqueur fonctionnel peut prédire le devenir cognitif des patients 3 ans après AVC à partir d'une seule IRM réalisée 6 mois après l'accident. L'ensemble des données obtenues suggèrent que les mécanismes conduisant à l'apparition de troubles cognitifs seraient spécifiques aux fonctions atteintes, permettant de pouvoir mettre en place des stratégies de prédiction plus spécifiques. L'ensemble de nos travaux s'inscrivent dans une optique de meilleure compréhension des troubles cognitifs post-AVC en vue d'une prise en charge plus personnalisée des patients.

## *Références*

1. Danet S. L'état de santé de la population en France – Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique – Rapport 2009-2010 – Objectif 72. 2011.
2. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 1999;53(7 Suppl 4):S15-24.
3. Cheripelli BK, Huang X, McVerry F, Muir KW. What is the relationship among penumbra volume, collaterals, and time since onset in the first 6 h after acute ischemic stroke? *Int J Stroke*. avr 2016;11(3):338-46.
4. Lemesle-Martin M, Benatru I, Rouaud O, Contegal F, Maugras C, Fromont A, et al. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : son impact dans la pratique médicale. *EMC - Neurol*. janv 2006;3(1):1-16.
5. Nowak D. The impact of stroke on the performance of grasping: Usefulness of kinetic and kinematic motion analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. oct 2008;32(8):1439-50.
6. Flamand-Roze C, Roze E, Denier C. Troubles du langage et de la déglutition à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux : outils d'évaluation et intérêt d'une prise en charge précoce. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2012;168(5):415-24.
7. Daviet J, Dudognon P, Salle J, Munoz M, Lissandre J, Rebeyrotte I, et al. Rééducation des accidentés vasculaires cérébraux. Bilan et prise en charge. *Encycl Méd-Chir*. 2002;s), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation.
8. Aström M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*. févr 1996;27(2):270-5.
9. Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, et al. White Matter Hyperintensities Are Associated With Impairment of Memory, Attention, and Global Cognitive Performance in Older Stroke Patients. *Stroke*. 27 mai 2004;35(6):1270-5.
10. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA*. 7 juill 2015;314(1):41.
11. Rasquin SMC. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 nov 2004;75(11):1562-7.
12. Gutiérrez Pérez C, Sävborg M, Pählman U, Cederfeldt M, Knopp E, Nordlund A, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2011;26(6):622-9.

13. Yu K-H, Cho S-J, Oh MS, Jung S, Lee J-H, Shin J-H, et al. Cognitive Impairment Evaluated With Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a Multicenter Prospective Stroke Cohort in Korea. *Stroke*. 1 mars 2013;44(3):786-8.
14. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, Graule-petot A, Baubail B, Osseby V, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment: High Prevalence and Determining Factors in a Cohort of Mild Stroke. *J Alzheimeraposs Dis*. 2014;(4):1029–1038.
15. Tham W, Auchus AP, Thong M, Goh M-L, Chang H-M, Wong M-C, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 15 nov 2002;203-204:49-52.
16. Das S, Paul N, Hazra A, Ghosal M, Ray BK, Banerjee TK, et al. Cognitive Dysfunction in Stroke Survivors: A Community-Based Prospective Study from Kolkata, India. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. nov 2013;22(8):1233-42.
17. Mellon L, Brewer L, Hall P, Horgan F, Williams D, Hickey A. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol*. déc 2015;15(1).
18. Rasquin SMC, Lodder J, Verhey FRJ. Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci*. mars 2005;229-230:21-5.
19. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, et al. Dementia After Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 27 mai 2004;35(6):1264-8.
20. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. sept 2011;42(9):2672-713.
21. Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Hervé D, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging*. févr 2013;34(2):400-7.
22. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2007;23(5-6):408-16.
23. Reid JM, Dai D, Gubitzi GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender Differences in Stroke Examined in a 10-Year Cohort of Patients Admitted to a Canadian Teaching Hospital. *Stroke*. 1 avr 2008;39(4):1090-5.
24. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. sept 1970;11(3):205-42.

25. Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, Metcalf NV, Chacko RV, Weinberger K, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci*. 26 juill 2016;113(30):E4367-76.
26. Ramsey LE, Siegel JS, Lang CE, Strube M, Shulman GL, Corbetta M. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke. *Nat Hum Behav*. 17 févr 2017;1(3):0038.
27. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2000;59(11):931-45.
28. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 15 nov 2002;203-204:91-7.
29. Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Kashina EM. Disorders of higher mental function due to single infarctions in the thalamus and in the area of the thalamofrontal tracts. *Neurosci Behav Physiol*. août 1999;29(4):397-403.
30. Auchus AP, Chen CPLH, Sodagar SN, Thong M, Sng ECS. Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore. *J Neurol Sci*. 15 nov 2002;203-204:85-9.
31. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. févr 2009;8(2):165-74.
32. Park J-H, Seo SW, Kim C, Kim GH, Noh HJ, Kim ST, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment: Lobar vs Deep CMBs. *Ann Neurol*. mai 2013;73(5):584-93.
33. van Es ACGM, van der Grond J, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, Blauw GJ, et al. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology*. 11 oct 2011;77(15):1446-52.
34. van Norden AGW, van den Berg HAC, de Laat KF, Gons RAR, van Dijk EJ, de Leeuw F-E. Frontal and Temporal Microbleeds Are Related to Cognitive Function: The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke*. déc 2011;42(12):3382-6.
35. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 31 janv 2012;78(5):326-33.
36. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. mars 2015;138(3):761-71.

37. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 11 déc 2007;69(24):2197-204.
38. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. nov 2009;8(11):1006-18.
39. Launer LJ, Hughes TM, White LR. Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: The Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study. *Ann Neurol*. nov 2011;70(5):774-80.
40. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):320-7.
41. Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. janv 2016;36(1):158-71.
42. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. oct 1996;383(6602):707-10.
43. Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, et al. Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease. *N Engl J Med*. 23 avr 2009;360(17):1729-39.
44. Beaufort N, Scharrer E, Kremmer E, Lux V, Ehrmann M, Huber R, et al. Cerebral small vessel disease-related protease HtrA1 processes latent TGF- $\beta$  binding protein 1 and facilitates TGF- $\beta$  signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 18 nov 2014;111(46):16496-501.
45. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*. 1 sept 2006;37(9):2220-41.
46. Qu Y, Zhuo L, Li N, Hu Y, Chen W, Zhou Y, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study. *PloS One*. 2015;10(4):e0122864.
47. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. sept 2015;22(9):1288-94.
48. Al-Qazzaz N, Ali S, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. sept 2014;1677.
49. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 1 août 2007;78(8):790-9.

50. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol.* janv 1987;3(1):13-36.
51. Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci.* janv 2000;12(1):142-62.
52. Gurd JM, Amunts K, Weiss PH, Zafiris O, Zilles K, Marshall JC, et al. Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain J Neurol.* mai 2002;125(Pt 5):1024-38.
53. Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2004;110(1):55-63.
54. Roussel M, Martinaud O, Hénon H, Vercelletto M, Bindschadler C, Joseph P-A, et al. The Behavioral and Cognitive Executive Disorders of Stroke: The GREFEX Study. Brucki S, éditeur. *PLOS ONE.* 29 janv 2016;11(1):e0147602.
55. Alexander MP, Baker E, Naeser MA, Kaplan E, Palumbo C. Neuropsychological and neuroanatomical dimensions of ideomotor apraxia. *Brain J Neurol.* févr 1992;115 Pt 1:87-107.
56. Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CMM, Parag V, Senior H, Rodgers A. Reducing Attention Deficits After Stroke Using Attention Process Training: A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 1 oct 2009;40(10):3293-8.
57. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles. *The Neuroscientist.* avr 2014;20(2):150-9.
58. Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, et al. Putamen Lesions and the Development of Attention-Deficit/Hyperactivity Symptomatology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mai 2002;41(5):563-71.
59. Allart E, Delval A, Caux-Dedeystere A, Labreuche J, Viard R, Lopes R, et al. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. *Clin Neurophysiol.* mai 2017;128(5):707-15.
60. Broca P. Remarks on the seat of the faculty of articulated language, following an observation of aphemia (loss of speech). *Bull Soc Anat Paris.* 1861;(36):330-57.
61. Wernicke C. *Der Aphasische Symptomencomplex: Eine Psychologische Studie auf Anatomischer Basis.* Breslau Cohn Weigert. 1874;
62. Charidimou A, Kasselimis D, Varkanitsa M, Selai C, Potagas C, Evdokimidis I. Why Is It Difficult to Predict Language Impairment and Outcome in Patients with Aphasia after Stroke? *J Clin Neurol.* 2014;10(2):75.

63. Vidović M, Sinanović O, Sabaskić L, Haticić A, Brkić E. Incidence and types of speech disorders in stroke patients. *Acta Clin Croat.* déc 2011;50(4):491-4.
64. Khan S, Leung E, Jay WM. Stroke and Visual Rehabilitation. *Top Stroke Rehabil.* janv 2008;15(1):27-36.
65. Prince M, Lamontagne V, Beauchemin J, Casavant S, Jolicoeur D, Mercier L, et al. Persistent visual perceptual disorders after stroke: Associated factors. *Br J Occup Ther.* août 2017;80(8):479-85.
66. Bernspång B, Asplund K, Eriksson S, Fugl-Meyer AR. Motor and perceptual impairments in acute stroke patients: effects on self-care ability. *Stroke.* déc 1987;18(6):1081-6.
67. Qental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease—The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. Laks J, éditeur. *PLoS ONE.* 16 juill 2013;8(7):e68398.
68. de Schotten MT, Dell'Acqua F, Forkel SJ, Simmons A, Vergani F, Murphy DGM, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci.* oct 2011;14(10):1245-6.
69. Karnath H-O, Ruter J, Mandler A, Himmelbach M. The Anatomy of Object Recognition-- Visual Form Agnosia Caused by Medial Occipitotemporal Stroke. *J Neurosci.* 6 mai 2009;29(18):5854-62.
70. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-- symptom mapping. *Nat Neurosci.* mai 2003;6(5):448-50.
71. Heiss W-D. Contribution of Neuro-Imaging for Prediction of Functional Recovery after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2017;266-76.
72. Hope TMH, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *NeuroImage Clin.* 2013;2:424-33.
73. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttmann CR, Debruxelles S, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke.* janv 2016;47(1):66-73.
74. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 26 juill 2010;341(jul26 1):c3666-c3666.
75. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* août 1987;149(2):351-6.
76. Sudo FK, Alves CEO, Alves GS, Ericeira-Valente L, Tiel C, Moreira DM, et al. White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr.* juill 2013;71(7):431-6.

77. Wright A, Tippett D, Saxena S, Sebastian R, Breining B, Faria A, et al. Leukoaraiosis is independently associated with naming outcome in poststroke aphasia. *Neurology*. 6 juill 2018.
78. Lambert C, Sam Narean J, Benjamin P, Zeestraten E, Barrick TR, Markus HS. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease. *NeuroImage Clin*. 2015;9:194-205.
79. Carter AR, Shulman GL, Corbetta M. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *NeuroImage*. oct 2012;62(4):2271-80.
80. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray Matter Atrophy in Patients With Ischemic Stroke With Cognitive Impairment. *Stroke*. 1 mars 2008;39(3):785-93.
81. Park C -h., Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, et al. Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity During Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 1 mai 2011;42(5):1357-62.
82. Wang LE, Fink GR, Diekhoff S, Rehme AK, Eickhoff SB, Grefkes C. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):375-88.
83. van Meer MPA, van der Marel K, Wang K, Otte WM, el Bouazati S, Roeling TAP, et al. Recovery of Sensorimotor Function after Experimental Stroke Correlates with Restoration of Resting-State Interhemispheric Functional Connectivity. *J Neurosci*. 17 mars 2010;30(11):3964-72.
84. Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, et al. Resting state inter-hemispheric fMRI connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol*. 2009;NA-NA.
85. Liu J, Qin W, Zhang J, Zhang X, Yu C. Enhanced Interhemispheric Functional Connectivity Compensates for Anatomical Connection Damages in Subcortical Stroke. *Stroke*. 1 avr 2015;46(4):1045-51.
86. Warren JE, Crinion JT, Lambon Ralph MA, Wise RJS. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain*. déc 2009;132(12):3428-42.
87. He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, Epstein A, Shulman GL, Corbetta M. Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect. *Neuron*. mars 2007;53(6):905-18.
88. Nomura EM, Gratton C, Visser RM, Kayser A, Perez F, D'Esposito M. Double dissociation of two cognitive control networks in patients with focal brain lesions. *Proc Natl Acad Sci*. 29 juin 2010;107(26):12017-22.



89. Mevel K, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:1-9.
90. Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural–functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage.* nov 2014;102:142-51.
91. Dacosta-Aguayo R, Graña M, Savio A, Fernández-Andújar M, Millán M, López-Cancio E, et al. Prognostic value of changes in resting-state functional connectivity patterns in cognitive recovery after stroke: A 3T fMRI pilot study: Prognostic Value of Cognitive Recovery After Stroke. *Hum Brain Mapp.* août 2014;35(8):3819-31.
92. Park J-Y, Kim Y-H, Chang WH, Park C, Shin Y-I, Kim ST, et al. Significance of longitudinal changes in the default-mode network for cognitive recovery after stroke. *Eur J Neurosci.* août 2014;40(4):2715-22.
93. Ding W, Cao W, Wang Y, Sun Y, Chen X, Zhou Y, et al. Altered Functional Connectivity in Patients with Subcortical Vascular Cognitive Impairment—A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Zuo X-N, éditeur. *PLOS ONE.* 16 sept 2015;10(9):e0138180.
94. Wang C, Qin W, Zhang J, Tian T, Li Y, Meng L, et al. Altered Functional Organization within and between Resting-State Networks in Chronic Subcortical Infarction. *J Cereb Blood Flow Metab.* avr 2014;34(4):597-605.
95. Baldassarre A, Ramsey LE, Siegel JS, Shulman GL, Corbetta M. Brain connectivity and neurological disorders after stroke: *Curr Opin Neurol.* déc 2016;29(6):706-13.
96. Ramsey LE, Siegel JS, Baldassarre A, Metcalf NV, Zinn K, Shulman GL, et al. Normalization of network connectivity in hemispatial neglect recovery: Network Connectivity and Neglect Recovery. *Ann Neurol.* juill 2016;80(1):127-41.
97. Sporns O, Honey CJ, Kötter R. Identification and Classification of Hubs in Brain Networks. Kaiser M, éditeur. *PLoS ONE.* 17 oct 2007;2(10):e1049.
98. Lim J-S, Kim N, Jang MU, Han M-K, Kim S, Baek MJ, et al. Cortical Hubs and Subcortical Cholinergic Pathways as Neural Substrates of Poststroke Dementia. *Stroke.* 1 avr 2014;45(4):1069-76.
99. Zhu Y, Bai L, Liang P, Kang S, Gao H, Yang H. Disrupted brain connectivity networks in acute ischemic stroke patients. *Brain Imaging Behav.* 16 févr 2016;
100. Sang L, Chen L, Wang L, Zhang J, Zhang Y, Li P, et al. Progressively Disrupted Brain Functional Connectivity Network in Subcortical Ischemic Vascular Cognitive Impairment Patients. *Front Neurol.* 26 févr 2018;9
101. Von Monakow C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch Kortikale Herde. Wiesbaden: Bergman JF; 1914.

102. Duering M, Righart R, Wollenweber FA, Zietemann V, Gesierich B, Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 21 avr 2015;84(16):1685-92.
103. Fotiadis P, van Rooden S, van der Grond J, Schultz A, Martinez-Ramirez S, Auriel E, et al. Cortical atrophy in patients with cerebral amyloid angiopathy: a case-control study. *Lancet Neurol*. juill 2016;15(8):811-9.
104. Jouvent E, Mangin J-F, Porcher R, Viswanathan A, O'Sullivan M, Guichard J-P, et al. Cortical changes in cerebral small vessel diseases: a 3D MRI study of cortical morphology in CADASIL. *Brain*. 10 janv 2008;131(8):2201-8.
105. Peres R, De Guio F, Chabriat H, Jouvent E. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: A systematic review of in vivo MRI data. *J Cereb Blood Flow Metab*. avr 2016;36(4):681-95.
106. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: A multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging*. sept 2010;31(9):1629-36.
107. Righart R, Duering M, Gonik M, Jouvent E, Reyes S, Hervé D, et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *NeuroImage Clin*. 2013;2:854-61.
108. Tuladhar AM, van Dijk E, Zwiers MP, van Norden AGW, de Laat KF, Shumskaya E, et al. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease: Structural Network and Cognition. *Hum Brain Mapp*. janv 2016;37(1):300-10.
109. Xu X, Lau KK, Wong YK, Mak HKF, Hui ES. The effect of the total small vessel disease burden on the structural brain network. *Sci Rep*. déc 2018;8(1).
110. Lawrence AJ, Zeestraten EA, Benjamin P, Lambert CP, Morris RG, Barrick TR, et al. Longitudinal decline in structural networks predicts dementia in cerebral small vessel disease. *Neurology*. 22 mai 2018;90(21):e1898-910.
111. Kuceyeski A, Navi BB, Kamel H, Relkin N, Villanueva M, Raj A, et al. Exploring the brain's structural connectome: A quantitative stroke lesion-dysfunction mapping study: Predicting Dysfunction from Connectome Disruption. *Hum Brain Mapp*. juin 2015;36(6):2147-60.
112. Kuceyeski A, Navi BB, Kamel H, Raj A, Relkin N, Togliola J, et al. Structural connectome disruption at baseline predicts 6-months post-stroke outcome: The Connectome and Recovery From Stroke. *Hum Brain Mapp*. juill 2016;37(7):2587-601.
113. Zhao L, Wong A, Luo Y, Liu W, Chu WWC, Abrigo JM, et al. The Additional Contribution of White Matter Hyperintensity Location to Post-stroke Cognitive Impairment: Insights From a Multiple-Lesion Symptom Mapping Study. *Front Neurosci*. 1 mai 2018;12.

114. Gemmell E, Bosomworth H, Allan L, Hall R, Khundakar A, Oakley AE, et al. Hippocampal Neuronal Atrophy and Cognitive Function in Delayed Poststroke and Aging-Related Dementias. *Stroke*. 1 mars 2012;43(3):808-14.
115. Gemmell E, Tam E, Allan L, Hall R, Khundakar A, Oakley AE, et al. Neuron Volumes in Hippocampal Subfields in Delayed Poststroke and Aging-Related Dementias: *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2014;73(4):305-11.
116. Blum S, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Stern Y, Brown TR, et al. Memory after silent stroke: Hippocampus and infarcts both matter. *Neurology*. 3 janv 2012;78(1):38-46.
117. Yourganov G, Fridriksson J, Rorden C, Gleichgerrcht E, Bonilha L. Multivariate Connectome-Based Symptom Mapping in Post-Stroke Patients: Networks Supporting Language and Speech. *J Neurosci*. 22 juin 2016;36(25):6668-79.
118. Cordoliani-Mackowiak M-A, Hénon H, Pruvo J-P, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol*. avr 2003;60(4):585-90.
119. Costafreda SG, Dinov ID, Tu Z, Shi Y, Liu C-Y, Kloszewska I, et al. Automated hippocampal shape analysis predicts the onset of dementia in mild cognitive impairment. *NeuroImage*. mai 2011;56(1):212-9.
120. Csernansky JG, Wang L, Swank J, Miller JP, Gado M, McKeel D, et al. Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *NeuroImage*. avr 2005;25(3):783-92.
121. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*. oct 2013;80:105-24.
122. Styner M, Oguz I, Xu S, Brechbühler C, Pantazis D, Levitt JJ, et al. Framework for the Statistical Shape Analysis of Brain Structures using SPHARM-PDM. *Insight J*. 2006;(1071):242-50.
123. Ray KM, Wang H, Chu Y, Chen Y-F, Bert A, Hasso AN, et al. Mild Cognitive Impairment: Apparent Diffusion Coefficient in Regional Gray Matter and White Matter Structures. *Radiology*. oct 2006;241(1):197-205.
124. Pluta R, Uramek M, Jablonski M. Alzheimer's Mechanisms in Ischemic Brain Degeneration. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol*. déc 2009;292(12):1863-81.
125. Zhan J, Brys M, Glodzik L, Tsui W, Javier E, Wegiel J, et al. An entorhinal cortex sulcal pattern is associated with Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. mars 2009;30(3):874-82.
126. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. juin 1995;16(3):271-278; discussion 278-284.

127. Marshall RS. The functional relevance of cerebral hemodynamics: why blood flow matters to the injured and recovering brain. *Curr Opin Neurol*. déc 2004;17(6):705-9.
128. Craddock RC, James GA, Holtzheimer PE, Hu XP, Mayberg HS. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Hum Brain Mapp*. août 2012;33(8):1914-28.
129. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*. sept 2010;52(3):1059-69.
130. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 1998;(393):440-2.
131. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. déc 2010;53(4):1197-207.
132. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images (D0 80). Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1997.
133. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2009;165(6-7):560-7.
134. Golden CJ, Freshwater SM. Stroop Color and Word Test: Revised examiner's manual. Wood Dale, IL: Stoelting Co; 2002.
135. Joy S. Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol/Coding subtest across the adult lifespan. *Arch Clin Neuropsychol*. sept 2004;19(6):759-67.
136. Warrington E, James M. The Visual Object and Space Perception Battery. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company; 1991.
137. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. janv 2004;23:S208-19.
138. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*. 1 sept 2007;130(9):2375-86.
139. Smith S, Nichols T. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 1 janv 2009;44(1):83-98.
140. Boes AD, Prasad S, Liu H, Liu Q, Pascual-Leone A, Caviness VS, et al. Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions. *Brain*. oct 2015;138(10):3061-75.

141. Boisgueheneuc F d., Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*. 9 juin 2006;129(12):3315-28.
142. Rost NS, Rahman RM, Biffi A, Smith EE, Kanakis A, Fitzpatrick K, et al. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology*. 9 nov 2010;75(19):1670-7.
143. Ding J-R, Ding X, Hua B, Xiong X, Wang Q, Chen H. Abnormal functional connectivity density in patients with ischemic white matter lesions: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(36):e4625.
144. Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 1 avr 2010;133(4):1224-38.
145. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. juin 1988;38(6):900-3.
146. Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution a l'étude de la perception et de la memoire. *Arch Psychol*. 1944;30:205-353.
147. Amieva H, Le Goff M, Stoykova R, Lafont S, Ritchie K, Tzourio C, et al. Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. *Rev Neuropsychol*. 2009;1(3):210.
148. Chang C-C, Lin C-J. LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Trans Intell Syst Technol*. 1 avr 2011;2(3):1-27.
149. Nowrangi MA, Lyketsos C, Rao V, Munro CA. Systematic Review of Neuroimaging Correlates of Executive Functioning: Converging Evidence From Different Clinical Populations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. janv 2014;26(2):114-25.
150. Li W, Qin W, Liu H, Fan L, Wang J, Jiang T, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage*. sept 2013;78:46-58.
151. Desgranges B, Baron J-C, Eustache F. The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas. *NeuroImage*. août 1998;8(2):198-213.
152. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. mai 2008;58(3):306-24.
153. Wiseman SJ, Booth T, Ritchie SJ, Cox SR, Muñoz Maniega S, Valdés Hernández M del C, et al. Cognitive abilities, brain white matter hyperintensity volume, and structural network connectivity in older age: Cognitive Abilities and Connectivity in Healthy Ageing. *Hum Brain Mapp*. févr 2018;39(2):622-32.

154. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* sept 2010;31(9):1339-47.
155. Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, de Laat KF, van Norden AGW, van Dijk EJ, et al. Relationship Between White Matter Hyperintensities, Cortical Thickness, and Cognition. *Stroke.* févr 2015;46(2):425-32.
156. Dichgans M, Wardlaw J, Smith E, Zietemann V, Seshadri S, Sachdev P, et al. METACOHORTS for the study of vascular disease and its contribution to cognitive decline and neurodegeneration: An initiative of the Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *Alzheimers Dement.* déc 2016;12(12):1235-49.
157. Sachdev PS, Lo JW, Crawford JD, Mellon L, Hickey A, Williams D, et al. STROKOG (stroke and cognition consortium): An international consortium to examine the epidemiology, diagnosis, and treatment of neurocognitive disorders in relation to cerebrovascular disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2017;7:11-23.

# ***ANNEXES***

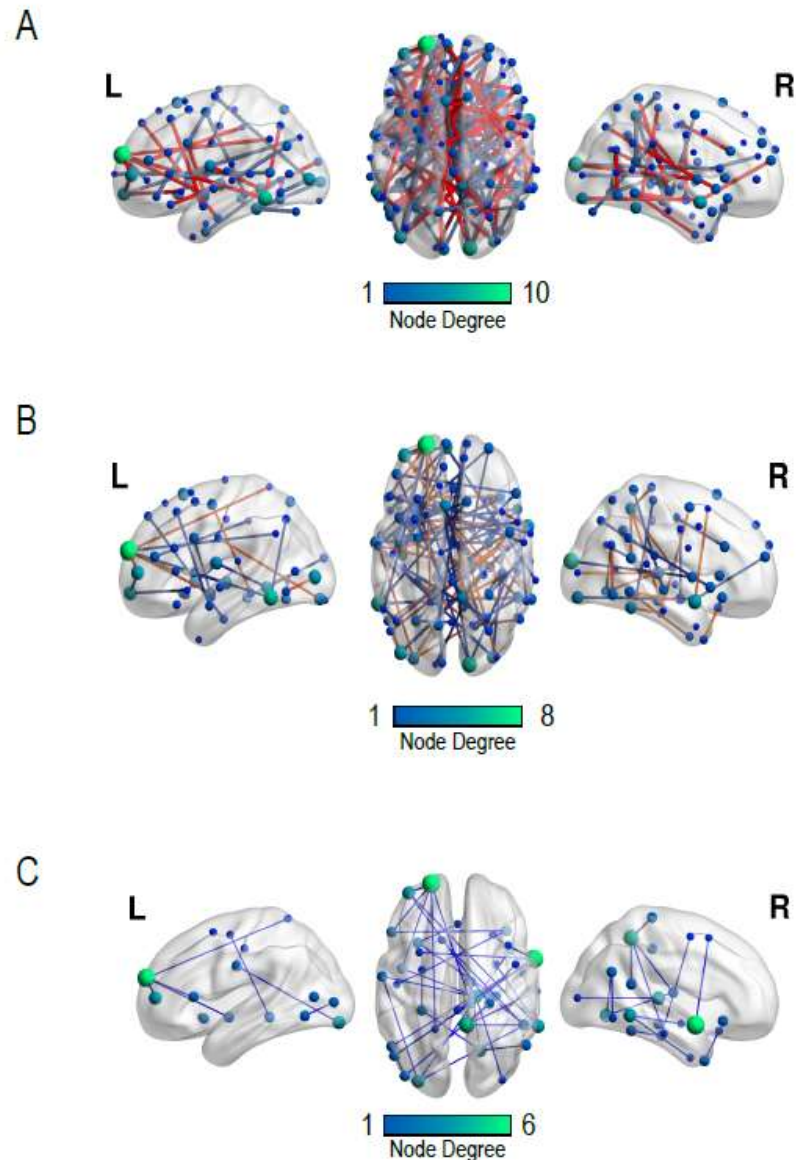
Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z
L.ACG1	-5	16	39	L.INS4	-38	-26	15	L.MTG5	-48	-70	8	L.SFG2	-6	16	61
L.ACG2	0	28	-10	L.INS5	-39	-17	0	L.PCG1	-7	-15	44	L.SFG3	-20	58	22
L.CAU	-12	16	-7	L.INS6	-30	14	-8	L.PCG2	-18	-63	4	L.SFG4	-24	46	32
L.CUN1	-8	-92	17	L.IOG1	-13	-93	-12	L.PCG3	1	-9	34	L.SFG5	-10	30	55
L.CUN2	-7	-94	2	L.IOG2	-42	-76	-10	L.PCG4	1	-38	31	L.SFG6	-9	-16	71
L.FFG1	-36	-75	-20	L.IOG3	-30	-89	-11	L.PCL1	-9	-34	43	L.SFGmed1	0	-23	58
L.FFG2	-52	-6	-29	L.IPL	-43	-63	44	L.PCL2	0	-36	57	L.SFGmed2	-7	43	46
L.FFG3	-28	-63	-11	L.IPL2	-48	-68	29	L.PCUN1	-25	-64	2	L.SFGmed3	-5	59	22
L.FFG4	-40	-45	-18	L.MFG1	-27	-6	54	L.PCUN2	-36	-78	35	L.SFGmed4	-5	57	-7
L.FFG5	-38	-15	-25	L.MFG2	-41	8	31	L.PHG1	-10	-33	-10	L.SFGmed5	-9	64	8
L.HES	-51	-22	10	L.MFG3	-24	-13	66	L.PHG2	-15	-48	-3	L.SMG	-53	-55	34
L.HIP	-27	-36	-7	L.MFG4	-27	21	49	L.PHG3	-3	-26	-21	L.SPG1	-17	-50	66
L.IFG1	-48	23	24	L.MFG5	-43	38	18	L.PUT1	-24	7	1	L.SPG2	-11	-66	56
L.IFG2	-40	21	-15	L.MFG6	-37	51	7	L.PUT2	-29	-6	6	L.STG1	-58	-12	-3
L.IFG3	-28	32	-16	L.MFG7	-46	39	3	L.PUT3	-28	-6	-10	L.STG2	-48	13	-5
L.IFG4	-46	32	-9	L.MFG8	-29	7	56	L.PreCG1	-38	-28	56	L.STG3	-63	-26	3
L.IFG5	-50	22	8	L.MOG	-40	-85	4	L.PreCG2	-24	-30	66	L.STG4	-63	-40	8
L.IFG6	-50	-63	-6	L.MTG1	-57	-51	-10	L.PreCG3	-59	-9	14	L.THA1	-12	-22	12
L.INS1	-41	-10	13	L.MTG2	-56	-55	9	L.PreCG4	-46	-17	44	L.THA5	0	-6	-9
L.INS2	-38	8	7	L.MTG3	-32	4	-39	L.PreCG5	-57	-11	31	L.UNC	-31	-6	-35
L.INS3	-42	-5	-7	L.MTG4	-55	-4	-16	L.SFG1	-20	10	62				

Annexe 1 : Coordonnées X, Y et Z dans le référentiel du MNI des nœuds de l'hémisphère gauche du réseau mis en évidence chez les patients avec trouble cognitif 6 mois post-AVC.



Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z	Noeud	X	Y	Z
R. ACG	8	29	30	R. LING	17	-66	-6	R. IPL2	52	-62	26	R. PHG1	22	-24	-21
R. CAU1	13	0	17	R. MFG1	27	-15	66	R. FIG	51	-61	-8	R. SFG7	11	59	26
R. CAU2	13	17	-4	R. MFG2	38	46	21	R. FIG2	27	-43	-10	R. SFGmed	6	-19	71
R. CUN1	13	-93	15	R. MFG3	38	12	51	R. PHG3	37	-16	-24	R. SMG	57	-49	31
R. CUN2	4	-82	26	R. MFG4	50	5	39	R. PHG4	15	1	-12	R. SPG1	28	-70	43
R. FFG1	49	-61	-20	R. MFG5	44	-2	52	R. PUT	28	-9	-11	R. SPG2	26	-61	57
R. FFG2	36	-80	-20	R. MFG6	41	11	30	R. PoCG1	24	-31	66	R. STG1	50	11	-20
R. FFG3	51	-47	-17	R. MFG7	39	51	-10	R. PoCG2	28	-45	64	R. STG2	64	-35	13
R. HIP	29	-26	-12	R. MOG	34	-88	7	R. PoCG3	12	-54	65	R. STG3	50	14	-3
R. IFG1	45	45	4	R. MITG1	52	3	-30	R. PreCG1	42	-16	44	R. STG4	50	-47	17
R. IFG2	37	23	-10	R. MITG2	58	2	-13	R. PreCG2	42	-16	58	R. STG5	58	0	4
R. IFG3	54	17	12	R. MITG3	61	-48	-6	R. PreCG3	55	-9	37	R. STG6	51	-22	-5
R. IFG4	49	25	25	R. MITG4	52	-62	9	R. PreCG4	60	-3	24	R. STG7	50	-9	-12
R. IFG5	27	20	-17	R. MITG5	60	-22	-19	R. PreCG5	38	-30	57	R. STG8	61	-50	11
R. INS1	42	-9	13	R. MITG6	40	9	-39	R. SFG1	38	35	31	R. STG9	50	-29	19
R. INS2	37	21	5	R. PAL	41	3	-11	R. SFG2	9	49	40	R. THA1	10	-15	11
R. INS3	38	-22	14	R. PCG1	10	-31	43	R. SFG3	26	49	31	R. THA2	14	-26	7
R. INS4	42	-13	-1	R. PCG2	20	-59	8	R. SFG4	28	56	18	R. THA3	22	-36	0
R. IOG1	43	-76	-12	R. PCG3	8	-12	45	R. SFG5	11	19	61	R. THA4	1	-2	2
R. IOG2	31	-88	-10	R. PCUN1	7	-47	51	R. SFG6	11	36	52				
R. IPL	61	-34	30	R. PCUN2	15	-66	26	R. PCUN3	8	-53	36				

Annexe 2 : Coordonnées X, Y et Z dans le référentiel du MNI des nœuds de l'hémisphère droit du réseau mis en évidence chez les patients avec trouble cognitif 6 mois post-AVC.



Annexe 3 : Résultats de la comparaison de connectivité fonctionnelle entre sujets avec et sans troubles cognitifs avec différents seuils de significativité. A) Résultats avec un seuil de  $p < 0.01$  (263 connexions et 224 nœuds. Les connexions en rouge correspondent à celles révélées dans le résultat initial (B). B) Résultat initial présenté dans l'étude (178 connexions, 167 nœuds). Les connexions orange correspondent à celles mises en évidence avec le seuil présenté en C. C) Résultats avec un seuil de  $p < 0.001$  (40 connexions et 39 nœuds). La couleur des nœuds dépend du nombre de connexions de chacun (node degree). L = Left, R = Right.

**Annexe 4. Article issu de l'étude 1 :** Delattre C, Bournonville C, Auger F, Lopes R, Delmaire C, Henon H, et al. Hippocampal Deformations and Entorhinal Cortex Atrophy as an Anatomical Signature of Long-Term Cognitive Impairment: from the MCAO Rat Model to the Stroke Patient. *Translational Stroke Research*, 2018 Jun;9(3):294-305. doi: 10.1007/s12975-017-0576-9

HIPPOCAMPAL DEFORMATIONS AND ENTORHINAL CORTEX ATROPHY AS AN ANATOMICAL SIGNATURE OF LONG-TERM COGNITIVE IMPAIRMENT: FROM THE MCAO RAT MODEL TO THE STROKE PATIENT.

Delattre C\*, Bournonville C\*, Auger F, Lopes R, Delmaire C, Henon H, Mendyk AM, Bombois S, Devedjian JC, Leys D, Cordonnier C, Bordet R, Bastide M\*\*

\*These authors contributed equally to this work

Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, **Univ Littoral Côte d'Opale**, U1171 - Degenerative & Vascular Cognitive Disorders, F-59000 Lille, France

\*\* Corresponding author

Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, U1171 - Degenerative & Vascular Cognitive Disorders, Faculté de Médecine, 1 place de Verdun, F-59045 Lille cedex, France

Tel.: +33 320 445449

Fax: +33 320 446863

E-mail: [michele.bastide@univ-lille1.fr](mailto:michele.bastide@univ-lille1.fr)

Running title: Long-term post-stroke cognitive impairment

Keywords: hippocampus, entorhinal cortex, cognitive disorder, middle cerebral artery occlusion, rat model, stroke

### ***Abstract***

Stroke patients have an elevated risk of developing long-term cognitive disorders or dementia. The latter is often associated with atrophy of the medial temporal lobe. However, it is not clear whether hippocampal and entorhinal cortex atrophy is the sole predictor of long-term post-stroke dementia. We hypothesized that hippocampal deformation (rather than atrophy) is a predictive marker of long-term post-stroke dementia on a rat model and tested this hypothesis in a prospective cohort of stroke patients.

Male Wistar rats were subjected to transient middle cerebral artery occlusion and assessed 6 months later. Ninety initially dementia-free patients having suffered a first-ever ischaemic stroke were prospectively included in a clinical study. In the rat model, significant impairments in hippocampus-dependent memories were observed. MRI studies did not reveal significant atrophy of the hippocampus volume, but significant deformations were indeed observed - particularly on the ipsilateral side. There, the neuronal surface area was significantly lower in ischaemic rats and was associated with a lower tissue density and a markedly thinner entorhinal cortex. At 6 months post-stroke, 49 of the 90 patients displayed cognitive impairment (males: 55.10%). Shape analysis revealed marked deformations of their left hippocampus, a significantly lower entorhinal cortex surface area, and a wider rhinal sulcus but no hippocampal atrophy. Hence, hippocampal deformations and entorhinal cortex atrophy were associated with long-term impaired cognitive

abilities in a stroke rat model and in stroke patients. When combined with existing biomarkers, these markers might constitute sensitive new tools for the early prediction of post-stroke dementia.

## ***Introduction***

Stroke is the second most frequent cause of dementia in industrialized countries. This incidence continues to rise, with around 6.7 million new cases of stroke per year worldwide. After ischaemic stroke, cognitive disorders may appear immediately or within the following years [1,2, 3, 4]. The medial temporal lobe (MTL, encompassing the hippocampus and temporal cortical areas – particularly the entorhinal cortex) is the main region associated with long-term cognitive disorders. A recent cohort analysis (part of the Virtual International Stroke Trials Archive) found that MTL atrophy was a strong marker for poststroke cognitive impairment [5]. In stroke patients, the volume of the ipsilateral hippocampus has been extensively studied as a predictive marker of post-stroke dementia.

However, it has been suggested that hippocampal atrophy may not be the sole reason for impaired memory performance [6]. For patients with dementia, volumetric analysis alone is not enough to evaluate subtle, specific regional changes in the anatomy of the hippocampus. In this regard, modern shape analysis techniques can detect small changes in hippocampal subfields - even in the early stages of dementia [7, 8]. Shape analysis can pinpoint the precise location of early hippocampal deformation, and therefore may be a more accurate, prognostically valuable predictor of cognitive disorders than the quantification of hippocampal volume. This type of measurement seems to be a significant predictor of conversion from non-dementia to a demented state [9].

In addition to hippocampal changes, the entorhinal cortex's role in cognitive processes means that this structure is likely to be involved in cognitive dysfunction (including post-stroke cognitive

impairment). Hence, the observation of subtle changes within the MTL might enable the early detection of gradual post-stroke dementia.

With a view to testing this hypothesis, we used a preclinical model of transient middle cerebral occlusion (MCAO) to establish whether or not memory impairments are linked to subtle but detectable changes in the MTL. We found that six months after MCAO, cognitive impairment was associated with brain shape changes (such as localized hippocampal deformation, and thinning of the entorhinal cortex). In a translational approach, these preclinical results were supplemented with clinical and imaging data collected from a prospective cohort of stroke patients.

## ***Materials & methods***

### ***Animals***

All institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were followed. All procedures were performed in accordance to the European Directive (2010/63UE) and were approved by the local animal care and use committee (*Comité d'Ethique en Experimentation Animale du Nord-Pas-de-Calais*, Lille, France; reference: 00455.02).

Thirty-six male Wistar rats weighing 280 to 320 g (Janvier Labs, Le Genest Saint Isle, France) were randomized 1:1 to sham or ischaemia-reperfusion (IR) groups (n=18 in each group). The animals were housed in standard cages, and had continuous, *ad libitum* access to drinking water and food throughout the experimental period. The colony room had a 12-h light/12-h dark cycle. The rats (weighed each week) were sacrificed 6 months after surgery via the intraperitoneal (i.p.) administration of a lethal dose of pentobarbital (182 mg.kg<sup>-1</sup>).

### ***The rat MCAO model***

The rats were anaesthetized with chloral hydrate (60 mg.kg<sup>-1</sup> i.p.). A rectal probe was inserted, and the core temperature was maintained (using a heating pad and lamp) at 37 ± 0.5°C. The ostium of the right middle cerebral artery was occluded with an intraluminal monofilament, as described previously [10]. After 1h, reperfusion was initiated by careful removal of the monofilament. During recovery from the anaesthesia, the animals were placed in their cage under a heat lamp, and were given access to food and drink. Animals in the sham group underwent a similar surgical procedure, albeit without introduction of the monofilament.

### ***Behavioural assessments in the rat***

Six months after ischaemia, rats in the sham and IR groups underwent a battery of tests evaluating spontaneous motor activity (actimetry), associative memory (the passive avoidance test), working memory (the spontaneous alternation test), and spatial memory (the Morris water maze, MWM), prior to sacrifice and histopathological assessment.

#### *Spontaneous motor behaviour*

Spontaneous motor activity was measured in an actimeter (Panlab, Bioseb, Vitrolles, France). The test apparatus (a 45 cm in length x 45 cm in width x 35 cm in height) transparent poly(methyl methacrylate) chamber with a black floor) was equipped with two infrared sensor frames, so that horizontal displacements could be measured. Motor activity (beam obstruction) was recorded for 10 minutes, using a computer. To diminish odour cues, the chamber's floor was covered with sawdust. Total distance covered (in cm), and the relative duration of inactivity (% of the total time spent in the arena) were quantified [11].

#### *Passive avoidance test*

The animals were trained and tested in a step-through-type passive avoidance apparatus (PA Control LE 800 with ShutAvoid software, Panlab, Bioseb) comprising a white (illuminated) compartment (31 cm in length x 31 cm in width x 26 cm in height) and a black (dark) compartment (19 cm in length x 11 cm in width x 13 cm in height). The compartments were separated by a guillotine door. Stainless steel grids (5 mm in diameter) were located at 1 cm intervals (i.e. 1 cm between the grid centres) on the floor of the dark compartment. Intermittent electric shocks (50 Hz,



1 s, 0.5 mA) were delivered to the floor of the dark compartment via an insulated stimulator (Shocker LE 100-26, Panlab, Bioseb). The test is based on the rat's natural preference for dark environments. On the first day, each rat was kept in the illuminated chamber for 60 s so that it became habituated to the apparatus. The guillotine door separating the illuminated and dark chambers was opened, and the time taken by the rat to enter the dark chamber was recorded. The guillotine door was closed immediately after the rat had entered the dark chamber, and an electric shock was delivered through the animal's feet through the floor grids. The animal was immediately returned to its cage. Retention of the passive avoidance response was tested 24 h later by placing the rat in the illuminated compartment. A foot shock was not delivered, and the latency (in s) for re-entering the dark compartment was recorded (up to a maximum of 600 s) [12].

#### *Spontaneous alternation*

The spontaneous alternation test was performed using a Y-maze (made of black wood) and a closed-circuit video camera (Ethovision XT, Noldus, Wageningen, The Netherlands). The three arms were of the same size (50 x 15 x 32cm) and were oriented at an angle of 120° to each other. The Y-maze was placed in a room with no environmental cues. The rat was placed at the end of one arm and was allowed to move freely between the maze's three arms for 8 minutes. A visit to an arm was scored when all four of the rat's paws were within the arm area. The sequence of the arm visits was recorded, and an alternation response was scored when the animal entered the least recently visited arm. The alternation score was calculated as the ratio between actual alternations and possible alternations (defined as the total number of arm visits minus 2), multiplied by 100 [13]. This calculation was only performed for rats making more than twenty arm visits.

#### *The MWM*

Spatial reference memory was assessed using a standard MWM paradigm [14]. The maze was composed of a circular white pool (diameter: 180 cm) filled with water (temperature:  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ; depth: 40 cm). The test apparatus was located in a room with visual cues on the walls. A white platform (diameter: 10 cm; height: 39 cm) was submerged, and the pool was conceptually divided into four quadrants. The platform remained in the same quadrant throughout the task. Rats received five days of training (four trials per day, with a 15 min intertrial interval) and underwent a probe trial on the sixth day [15]. Trials were recorded using a video camera mounted above the centre of the tank. Videotapes were analyzed with dedicated software (Ethovision XT, from Noldus).

Four starting positions were used in each session. The order of the starting position was changed pseudo-randomly from one day to the next. During training, escape latencies were measured for each session. Once the rat had found the platform, the trial was over, and the rat was allowed to stay on the platform for 20 s. Animals were hand-guided to the platform if they did not find it within 90 s; again, the rat was then allowed to remain on the platform for 20 s. Twenty-four hours after the last training trial, rats underwent a 90 s probe trial in which the platform was removed. The number of target quadrant crossings and the time taken to reach the platform were recorded as indices of spatial memory retention.

Cued trials tested the rat's ability to see and exploit proximal cues. Although the platform was still submerged, its location was marked with a black object that protruded 10 cm above the surface of the water. The curtains were closed (to minimize cues located outside the maze), and animals were tested in a single trial 1h after the probe trial. To avoid memory retention of the task, the rat started in the S position and the platform was located in the NW position. Animals that did not find the platform were excluded from the study. Trials were recorded with a video camera mounted above

the centre of the tank. Videotapes were analyzed using dedicated software (Ethovision XT, from Noldus).

### ***In vivo MRI acquisition and processing***

Sham and IR rats underwent MRI at 6 months post-ischaemia. A 7-Tesla, 20 cm bore superconducting magnet (BioSpec®, Bruker, Ettlingen, Germany) was interfaced with a Bruker Advance console running Paravision software (version 5.1, Bruker). The system was equipped with actively shielded coils capable of producing gradients of  $200 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$  with a rise time of  $100 \mu\text{s}$ .

After the induction of anaesthesia with isoflurane 4%, the rat was placed in a holder equipped with a nose cone for administering gases (50% ambient air and 50% oxygen) and with ear bars (to minimize movement during the MRI scan). The animal was monitored for changes in its ventilation rate, in order to adjust the anaesthetic concentration. A birdcage/surface coil pair was used for radiofrequency (RF) transmission and reception. A three-plane scout imaging sequence was used to iteratively adjust the position of the animal's head. After completing the setup procedures, a series of MR images were acquired using a 40 mm field of view.

T2-weighted images: T2-weighted (“T2w”) images were acquired in two dimensions [16] using spin-echo sequences (20 slices with a thickness of 0.85 mm in the axial plane, and 26 slices with a thickness of 0.4 mm in the coronal plane). The following parameters were used for all acquisitions; matrix size=256 x 256, TR=5000 ms, TE=77 ms, and pixel size=156  $\mu\text{m}$ .

Image analysis: DICOM images were analyzed using ITK-SNAP 1.8 freeware [17] ([www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)) to quantify the volumes of the right hemisphere and the hippocampus, and the thickness of the entorhinal cortex.

*Hippocampus analysis:* Hippocampi were manually segmented on T2w images, according to a rat brain atlas [18]. To study potential deformations of the hippocampi, shape analysis was performed using the spherical harmonic - point discrimination model (SPHARM-PDM) [19]. This method was originally developed for human imaging, using hippocampus masks as inputs. The masks were converted to a spherical harmonic description, sampled into triangulated surface meshes and then aligned (using a rigid-body Procrustes alignment) with a mean template created from the sample. For each hippocampus, the deformation from its surface mesh to the mean template was computed on each point of the mesh. Then, the deformation values were compared between groups using the Hotelling  $T^2$  two-sample metric.

*Entorhinal cortex analysis:* Entorhinal cortex thickness (5.30 mm posterior to the bregma) was measured manually on T2w images, using ImageJ freeware [20].

Diffusion-weighted imaging (DWI): The apparent diffusion coefficient (ADC) was measured using a two-dimensional Fourier transform multi-slice spin-echo sequence (10 slices: thickness=1.7 mm; 128 x 128 matrix; TR=3000 ms; TE=30 ms) with two 10 ms diffusion-weighted gradient pulses (one on either side of the refocusing 180° RF pulse) [21]. A series of images was obtained with orthogonal diffusion-sensitizing gradients (b-values: 0, 100, 200, 400, 600, 800, and 1000 s.mm<sup>-2</sup>). In images from the MCAO and sham-operated groups, as much pixel information as possible was obtained from regions of interest (ROIs) ipsilateral and contralateral to the occlusion site, without extending beyond the defined perimeter. Circular ROIs were manually positioned in the entorhinal cortex (5.30 mm posterior to the bregma; surface area=0.879 mm<sup>2</sup>) and in the hippocampus (2.80 mm posterior to the bregma; surface area=1.17 mm<sup>2</sup>). For each ROI, the results were expressed as the ratio between the ipsilateral and contralateral measurements.

### ***Tissue preparation and histopathological assessment***

After the last MRI session, each rat was deeply anaesthetized with a lethal dose of pentobarbital (182 mg.kg<sup>-1</sup>, i.p.) and underwent transcardiac perfusion/fixation with saline and then 4% paraformaldehyde. The brain was removed, dehydrated, embedded in paraffin, and cut into 8- $\mu$ m-thick coronal sections.

#### ***Cell counts and cell surface area***

After deparaffinization and rehydration with 95% ethanol, the slides were double-stained with Luxol Fast Blue and cresyl violet. The cell count in different areas of coronal sections (2.80 mm posterior to the bregma) was measured under a light microscope (Leica) at a magnification of 1000X. Using TIFF images, cell counts and cell surface areas (in  $\mu$ m<sup>2</sup>) in the CA1, CA2, CA3, and CA4 parts of the left and right hippocampi were assessed using ImageJ freeware, as previously described [20]. Fifteen cells were analyzed in each CA region.

### ***Patients***

Ninety initially dementia-free patients having suffered a first-ever ischaemic stroke had been included in the ongoing, prospective Study of Factors Influencing Post-stroke Dementia (STROKDEM; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01330160). Six months after stroke, cognitive disorders were assessed with a battery of neuropsychometric tests described in recent guidelines [22]. The presence or absence of cognitive disorders was determined by an expert panel (comprising neurologists, geriatric specialists, psychiatrists and neuropsychologists), by analogy with a procedure used to study conversion to dementia in patients presenting with mild cognitive impairment [23]. All patients provided their written, informed consent to participation in the study.

The study's protocol and objectives were approved by the local independent ethics committee (*CPP Nord Ouest IV*, Lille, France; reference: 2009-A00141-56, March 17<sup>th</sup>, 2009).

### ***In vivo* MRI acquisition and processing**

Six months after the stroke, all patients were scanned on a 3T MRI system (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) equipped with a 16-channel neurovascular coil. Three-dimensional T1-weighted ("T1w") images were acquired with a magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size: 1 mm<sup>3</sup>; TR: 9.84; TE: 4.60 ms; matrix size: 256 x 256 x 160 voxels). T2w images were also acquired with a magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size: 0.78 x 0.78 x 1 mm<sup>3</sup>; TR: 2500 ms; TE: 367.68 ms; matrix size: 320 x 320 x 210 voxels). The entorhinal cortex and the hippocampi were segmented on T1w and T2w images using Freesurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) and the Human Connectome Project pipeline [24]. To remove any missegmented voxels and thus avoid any segmentation errors that could interfere with the measurements, all the hippocampal and entorhinal cortex masks were manually checked and corrected. Several measurements were extracted from the masks. Firstly, the hippocampal volume and the entorhinal surface measurements were normalized against the intracerebroventricular volume [25]. Secondly, shape analysis of the hippocampi was performed using SPHARM-PDM and the method described above for the rat. Lastly, the width of the rhinal sulcus (defined as the distance in millimetres between the two walls of the pial surface that define this sulcus) was measured using BrainVisa software (<http://brainvisa.info/web/index.html>).

### *Statistical analysis*

Statistical analysis of the preclinical data was performed using GraphPad Prism 5, GraphPad Software Inc., La Jolla CA, USA). Data were expressed as the mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM). The results in the sham and IR groups at a given time point were compared using a non-parametric Mann-Whitney test. The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ . U values were reported for the Mann-Whitney test.

In the STROKDEM cohort, intergroup comparisons of mean values (patients with cognitive disorders vs. patients without) were performed using a two-sample t-test corrected for age and gender using a Generalized Linear Model (GLM). In the shape analysis, differences between each point of the mesh were tested using a  $T^2$  Hotelling two-sample test with false discovery rate correction. For clinical characteristics, intergroups comparisons were done using two-sample t-test and Mann-Whitney test.

## ***Results***

### ***Unilateral transient cerebral ischaemia alters memory performance***

Two rats in the sham group and two in the IR group died during the 6-month follow-up period. Another rat in the IR group was excluded from the analysis because MRI 24h after MCAO revealed the presence of ischaemia in posterior territories. Hence, datasets from 16 sham rats and 15 IR rats were analyzed.

Firstly, overall activity was used to assess whether or not cerebral ischaemia had induced a locomotor impairment that could affect the animals' performance in memory tests. Six months after ischaemia, sham and IR rats showed similar levels of spontaneous locomotor activity, and so were able to perform the tests adequately. There were no significant differences in total distance (Figure 1A) and time inactive (Figure 1B) between the sham group and the IR group.

In the passive avoidance test of associative memory, there were no significant differences in the latency of entry between the sham group and the IR group (neither during the acquisition phase nor on the test day (Figure 2A).

Successful spontaneous alternation requires rats to remember which arms they had previously entered. At 6 months post-ischaemia the alternation score was significantly lower in IR rats than in sham rats ( $p < 0.05$ ;  $U = 34.5$ ) (Figure 2B). Spatial learning and memory performances were assessed using the MWM. Both the training and probe trials revealed a deficiency in the IR group. During the training period, we observed a sharp decline in the time needed to reach the platform for the sham animals. A slower downward trend for IR animals suggested that the latter required more learning time than the sham animals (Figure 2C). At the end of the training period, the mean times



needed to reach the platform were similar in the sham and IR groups ( $39.91 \pm 4.9$  s vs.  $43.98 \pm 4.7$  s, respectively). On the test day, the number of platform crossings was significantly higher for sham rats than for IR rats ( $p < 0.01$ ;  $U = 11$ , Figure 2D). The latency of crossing over the platform location was significantly shorter for sham rats than for IR rats ( $p < 0.05$ ;  $U = 23.50$ , Figure 2E). Analysis of performance during the “platform visible” training period showed that the sham rats and IR rats all reached the platform in less than 30s (mean  $\pm$  SEM:  $20.00 \pm 4.68$  s and  $20.33 \pm 3.7$  s, respectively), showing that neither group of animals was visually impaired.

### ***Lesion volume quantification on T2w images***

T2w MRI was used to study IR and sham brains 24h after surgery and then again 6 months after ischaemia/reperfusion (following the behavioural testing session). On the day after MCAO or sham surgery, the infarct lesion appeared as a hyperintense signal on T2 w datasets (Figure 3A). As expected in the MCAO model, the lesions were located in cortical and striatal regions. The total volume of the infarct fell significantly between the first and seventh days post-stroke. At 6 months post-ischaemia, the total lesion volume was different significantly from the 24h volume ( $p < 0.05$ ,  $U = 71$ ) but not from the 7-day or 6-month volumes (Figure 3B). At 6 months, the mean right hemisphere volume was significantly lower in the IR group than in the sham group ( $815.6 \pm 11.1$  mm<sup>3</sup> and  $855.3 \pm 8.3$  mm<sup>3</sup>, respectively;  $p < 0.05$ ,  $U = 51$ ). There was no intergroup difference in the left hemisphere volume.

## ***Long-term hippocampal deformations in rats with unilateral MCAO***

At 6 months post-ischaemia, the volume of the ipsilateral hippocampus was lower in the IR group than in the sham group; however, this difference was not statistically significant trend ( $p=0.07$ ; Figure 4A and 4B). In contrast, a shape analysis revealed a significant deformation ( $p<0.05$  after false discovery rate correction) of the ipsilateral and contralateral hippocampi in IR rats. The impact on the ipsilateral side was greater, whereas no significant deformation of ipsilateral and contralateral hippocampi has been observed 24h after ischaemia (Figure 4C and 4D). This deformation could not be explained by a lower cell density, since there was only a non-significant trend towards a lower density in the CA subregions of the ipsilateral hippocampus in IR rats (relative to sham rats) (Figure 5A). However, we observed significant cell shrinkage in CA1 ( $p<0.05$ ,  $U=4$ ), CA3 ( $p<0.0005$ ,  $U=0$ ) and CA4 ( $p<0.03$ ,  $U=4$ ) in IR rats (Figure 5B), together with a significantly higher hippocampal ADC ratio (a marker of tissue density;  $p<0.05$ ,  $U=115$ ). In sham rats, the ADC ratio was close to one - meaning that tissue density was the same in the right and left hippocampi (Figure 5C).

## ***Long-term entorhinal cortex thinning in rats with unilateral MCAO***

In parallel with the ipsilateral hippocampus deformation observed at 6 months post-ischaemia, the ipsilateral entorhinal cortex was significantly thinner ( $p<0.05$ ,  $U=4$ ) in IR rats than in sham rats (Figure 6A). This difference was associated with a higher ADC ratio (Figure 6B) - meaning that the tissue density was lower in this particular region (as in the ischaemic hippocampus).

### ***Characteristics of the clinical population***

The 90 stroke patients were divided in two groups, as a function of their cognitive status 6 months after stroke (i.e. according to their results in the neuropsychometric battery; Table 1). Forty-nine patients were diagnosed with an impairment in one or more cognitive domains (mean  $\pm$  SEM, Montreal Cognitive Assessment, MoCA score:  $23.92 \pm 0.60$ , mean Mini Mental State Examination, MMSE score:  $27.08 \pm 0.40$ ). The other 41 subjects were free of cognitive disorders. The groups of patients with or without cognitive disorders differed significantly in terms of the mean age and the gender ratio. Patients with one or more cognitive disorders were older and more likely to be female. Most of the ischaemic lesions were located in the Sylvian territories and were equally distributed across the two sides of the brain (Table 1 and Table 2). There was no difference in mean infarct volume between patients with or without cognitive disorders.

### ***Hippocampal and entorhinal morphologies in stroke patients***

The hippocampal volumes were slightly lower in patients with cognitive disorders than in patients without (Figure 7A, 7E, and 7F). However, this difference was not statistically significant ( $p=0.56$  for the left side and  $p=0.75$  for the right, two-sample t-test using GLM). A shape analysis of these hippocampi revealed significant deformation of the left hippocampus only (primarily in the anterior and posterior parts) (Figure 7B).

Analysis of the entorhinal cortex did not reveal an intergroup difference in thickness (data not shown). However, the cortical area on both sides was lower in the patients with cognitive disorders than in those without (Figure 7C, 7E, and 7F, left:  $p<0.001$ , right:  $p<0.05$ , two-sample t-test using GLM). Furthermore, the left rhinal sulcus (which pass through the entorhinal cortex) was wider in the patients with cognitive disorders (Figure 7D,  $p<0.05$ , two sample t-test using GLM).

## *Discussion*

The results of our translational study showed that six months after an ischaemic event, memory performance was impaired in all MCAO rats and in half the patients from the STROKDEM cohort. We observed damage within the MTL (i.e. significant deformation of the hippocampus, and atrophy of the entorhinal cortex) in all rats and in patients presenting with cognitive disorders. This damage might be due to the loss of hippocampal neurons and a lower tissue density (as shown by a higher ADC ratio) in the ipsilateral hippocampus and entorhinal cortex of ischaemic rat brains.

Although neurological impairments were most severe 24 hours after the infarct, changes in ischaemia-damaged brain tissue (and associated functional impairments) can be detected for at least one year after the acute event [26]. Long-term stroke studies can evaluate the risk of post-stroke dementia by collecting clinical and preclinical neurological and cognitive data [27, 28]. In the present research, the neurobehavioral status of the study populations was established with three cognitive tests (in a rat MCAO model of stroke) and a standard battery of neuropsychometric tests (in stroke patients).

The MCAO model is the most commonly used rodent model of cerebral ischaemic stroke, which corresponds to the most prevalent (60%) form of stroke in humans [29]. Six months after ischaemia, the memory capacities of ischaemic rats were impaired to varying extents. The impairment of spontaneous alternation indicated failure to engage spatial working memory. The possible hippocampal impairment was confirmed by the results in the MWM, which is acknowledged to be a robust, reliable test of hippocampal function [15, 30]. Although ischaemic rats were able to learn where the platform was located, they needed significantly more training days to perform as well as sham rats. On the test day, post-stroke memory impairment was obvious;

relative to sham rats, IR rats took significantly longer to reach the platform and crossed the target quadrant less frequently. These results showed that learning and spatial memory impairments induced by MCAO in rats are present six months after ischaemia. They confirmed the results of a few long-term studies in which ischaemic rats displayed impairments in reference memory (relative to sham rats) during both the training period and the probe trial [28, 31, 32]. In the present study, the passive avoidance test did not reveal any significant long-term impairment in associative memory capacities in IR rats, relative to sham rats. Shimada et al. [33] reported impairment at a shorter post-MCAO time interval (30 days). Zhou et al. [34] found that impairment in associative memory had partly disappeared 10 weeks after MCAO. This recovery might be due to either plastic changes in the non-infarcted area or compensatory mechanisms in the contralateral hemisphere.

At 6 months after ischaemia, cerebral lesions and anatomical changes on MRI images were compared in individuals with and without cognitive disorders (i.e. IR rats vs. sham rats, and stroke patients with cognitive disorders vs. patients without cognitive disorders). We focused on the hippocampus and entorhinal cortex because of their known roles in memory processes. It has been suggested that an abnormally low hippocampus volume is a prognostic MRI marker of the conversion from mild cognitive impairment (MCI) to probable Alzheimer disease (AD) [35]. In stroke patients, atrophy of the ipsilateral hippocampus (relative to the lesion) has been observed 2 years after the ischaemic event [36]. In the preclinical model studied here, the hippocampal volume was not significantly lower in IR rats than in sham rats free of cognitive disorders. Likewise, the hippocampal volume was not significantly lower in patients with cognitive disorders and early-stage dementia (as shown by a mean MoCA score of  $23.92 \pm 0.60$ , and a mean MMSE score of  $27.08 \pm 0.40$ ) observed here. Blum et al. [34] reported a link between hippocampus atrophy and poorer memory performance in general (and particularly hippocampus-dependent functions, such

as long-term recall and delayed recognition). Nevertheless, Blum et al. [6] also observed that brain infarcts *per se* had an impact on memory and other cognitive domains independently of changes in hippocampus volume. Hence, hippocampus atrophy does not seem to be a valuable diagnostic marker of early-stage cognitive disorders. This conclusion prompted us to look for new prognostic markers of early-stage post-stroke cognitive disorders.

Six months after an ischaemic event, we evidenced significant deformation of the ipsilateral hippocampus in the MCAO rat model (mainly in CA1 and CA3 regions), and significant deformation of the anterior and posterior parts of the left hippocampus in stroke patients with cognitive disorders. Hence, evidence of hippocampal deformation in a regional shape analysis (as applied in AD) may be a very sensitive, prognostic, predictive tool for early-stage post-stroke cognitive impairment [7, 8, 37]. The CA1 region of the hippocampus is the most sensitive to ischaemic injury and AD-induced injury. The longer the time interval after ischaemia, the more the neuronal changes propagate to other regions hippocampal and the greater the memory impairments [38]. Gemmell et al. [39] observed abnormally low CA1 and CA2 neuronal volumes in patients with post-stroke dementia, vascular dementia, mixed dementia or AD but not in stroke patients without dementia. Here, we evidenced abnormally low neuronal soma surface areas in the CA1, CA3, and CA4 regions of ischaemic rat hippocampus; this change might be involved in the inward deformation of the hippocampus. The deformation might be due to neuronal shrinkage (potentially associated with a loss of dendritic trees and/or axons), rather than neuronal loss [40]. Moreover, the significant greater ADC ratio in the ipsilateral hippocampus of ischaemic animals (corresponding to increased diffusion of water) suggested the presence of greater tissue disorganization. Interestingly, the hippocampal ADC ratio is higher in patients with MCI than in healthy controls [41]. The ratio is correlated with a deterioration in memory performance in MCI

patients but not with hippocampus atrophy - suggesting that an alteration in the hippocampal ADC ratio is an independent indicator of microstructural changes. These changes in neuronal morphometry may contribute to the post-ischaemia disruption of the trisynaptic circuitry and thus to cognitive impairment [39, 40](Freeman et al., 2008;.

In the rat brain, we observed a significant thinning of the ipsilateral entorhinal cortex six months after ischaemia. This characteristic has been described in several stroke-induced models, and is thought to result from infarct cavity formation, neuroinflammatory responses, apoptosis, and neuropil loss [42]. Duering et al. [43] reported the existence of post-stroke cortical thinning in patients. Interestingly, the researchers showed that the change in cortical thickness was independent of the degree of tissue injury - indicating that acute ischaemic injury is enough to trigger a long-term response in remote brain regions. Assessment of the cortical surface (as a marker of cognitive deterioration) revealed a significant reduction in the surface area of the entorhinal cortex in patients with cognitive disorders (relative to patients without cognitive disorders). This change was confirmed by an increase in the width of the left rhinal sulcus, and agrees with literature reports of modifications of the rhinal sulcus and a low entorhinal cortex surface area in the AD brain [44, 45]. A low entorhinal cortex area and a broader rhinal sulcus constitute sensitive markers of cognitive disorders, since these features are absent in patients without cognitive disorders.

In conclusion, marked hippocampus deformation and atrophy of the entorhinal cortex were observed six months after ischaemia in both a rat model of stroke and stroke patients with cognitive disorders. Although the hippocampus and the entorhinal cortex were free of infarct lesions, these areas showed signs of functional and anatomical damage. These new MRI biomarkers could be

used (i) to predict the risk of post-stroke cognitive impairment at an early stage, and (ii) as surrogate biomarkers in the preclinical development of innovative disease-modifying drugs.

Acknowledgments: This work was funded by the Nord-Pas-de-Calais Regional Council, Lille University Hospital, the French Ministry of Health, and the Fondation Coeur et Artères. We thank A. Ponchel and V. Chenal for the neuropsychological evaluation of the stroke patients. We also thank N. Durieux (from the University of Lille's *in vivo* imaging core facility), C. Laloux (from the SFR DN2M functional testing core facility), M. Tardivel (from the Lille Bioimaging Centre) and the Lille Animal Facilities for technical advice and access to equipment. CC is a member of the Institut Universitaire de France.



**Annexe 5. Article issu de l'étude 2 :**

Bournonville C, Hénon H, Dondaine T, et al. Identification of a specific functional network altered in poststroke cognitive impairment. *Neurology*, 2018, 90(21):e1879-e1888. doi: 10.1212/WNL.0000000000005553.

## Identification of a specific functional network altered in post-stroke cognitive impairment

Bournonville Clément, MSc; Hénon Hilde, MD, PhD; Dondaine Thibaut, PhD ; Delmaire Christine, MD, PhD; Bombois Stephanie, MD, PhD; Mendyk Anne-Marie, Cordonnier Charlotte, MD, PhD; Moulin Solène, MD, PhD; Leclerc Xavier, MD, PhD; Bordet Régis, MD, PhD; Lopes Renaud, PhD.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, U1171 - Degenerative and Vascular Cognitive Disorders, F-59000 Lille, France

### ***Abstract:***

**OBJECTIVE:** To study the association between post-stroke cognitive impairment and defining a specific resting functional marker.

**METHODS:** The resting-state functional connectivity 6 months after an ischemic stroke in 56 patients was investigated. 29 of them having an impairment of one or several cognitive domains were compared to 27 without any cognitive deficit. We studied the whole-brain connectivity using two complementary approaches: graph theory to study the functional network organization and network-based statistics to explore connectivity between brain regions. We assessed the potential cortical atrophy using Voxel-based Morphometry analysis.

**RESULTS:** The overall topological organization of the functional network was not altered in cognitively impaired stroke patients, who had the same mean node degree, average clustering coefficient and global efficiency than cognitively healthy stroke patients. Network-based statistics analysis showed that post-stroke cognitive impairment was associated with the dysfunction of a whole brain network composed of 167 regions and 178 connections, and functional disconnections between superior, middle and inferior frontal gyri, and the superior and inferior temporal gyri. These regions had connections that were specifically and positively correlated with cognitive domains scores. No intergroup differences in overall gray matter thickness and ischemic infarct topography were observed. To assess the effect of pre-stroke white-matter hyperintensities on connectivity, we included the initial Fazekas scale in the regression model for a second network-based analysis. The resulting network was associated with the same key alterations but had fewer connections.

**CONCLUSIONS:** The observed functional network alterations suggest that the appearance of a cognitive impairment following stroke may be associated with a particular functional alteration, shared specifically between cognitive domains.

### ***Introduction***

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is known to affect from 30% to 50% of patients six months after a stroke and might eventually lead to dementia.<sup>1-3</sup> The PSCI may involve various cognitive domains (memory, attention, language, visuoperceptive functions, etc.) and even several at the same time.<sup>4</sup> The pathophysiology underlying these dysfunctions are poorly understood, since focal damage can lead to distributed dysfunctions.<sup>5</sup> Resting-state functional MRI (rs-fMRI) appears

promising since previous studies showed that acute stroke is associated with a global disorganization of the whole functional network, compared to healthy controls.<sup>6</sup>

In another way, a functional connectivity deficit of the default mode network has been found in post-stroke patients with cognitive disorders.<sup>7</sup> Moreover, specific functional connections belonging to network and also to dorsal attentional network, has notably been shown to be associated with memory dysfunction following stroke.<sup>8</sup> However, the default mode network is known to be altered in many neurological diseases, reducing its interest for defining specific markers of PSCI.<sup>9</sup> In a whole brain analysis, Siegel et al., showed that functional connectivity deficits could however predict the impairment of integrated functions, such as memory and attention, associated however with specific connections.<sup>10</sup>

The objective of the present study was to investigate the functional connectivity changes in stroke patients with and without cognitive impairment six months after the stroke. Our main hypothesis was that patients with PSCI (irrespective of their cognitive profile) would have specific disruptions in network connectivity when compared with cognitively healthy stroke patients.

## ***Material & Methods***

### **Study population**

Ninety patients with a first incident of ischemic stroke were included in the “Study of Factors Influencing Post-Stroke Dementia” study (STROKDEM; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01330160).

Patients are 18 years and older, having a first stroke caused by an ischemia (determined by a MRI scan at patient’s admission) event within 72 hours. Exclusion criteria were: (i) prestroke dementia, defined as Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) test higher or

equal to 64<sup>11</sup>, (ii) Secondary hemorrhage, (iii) contraindication for an MRI, (vi) inability to speak and understand French language.

Six months after stroke, the participants underwent an MRI examination and a neuropsychological assessment, using a battery of standardized tests recommended for detecting cognitive disorders following stroke (table e-1).<sup>12</sup> Seven cognitive domains were assessed: episodic memory, language, praxis, executive functions, attention, gnosis and visuoperceptive abilities. For each cognitive domain, patient's performances were compared to published French normative data, adjusted when applicable to age, sex and/or educational level. Patients were diagnosed for a PSCI when one or more of their cognitive domains were affected (score < 1.65 standard deviation below the mean of normative data).

## **Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents**

All patients gave their informed consent to participation in the study, which has been approved by the local institutional review boards (Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, Lille, France; reference: 2009-A00141- 56, March 17 th, 2009).

### ***MRI acquisition***

MRI datasets were acquired 6 months after stroke on a 3T MR scanner (Achieva, Philips, Best, the Netherlands) using a 16-channel neurovascular coil. A three-dimensional T1-weighted (T1w) imaging was performed with a magnetization-prepared gradient echo sequence (repetition time: 9.84 ms; echo time: 4.60 ms; voxel size: 1 mm<sup>3</sup>; matrix size: 256 x 256 x 160 voxels).

Rs-fMRI data were obtained using a 10-minute echo planar imaging sequence with the following parameters: repetition time: 2400 ms; echo time: 30 ms; voxel size: 3 mm<sup>3</sup>; matrix size: 64 x 64 x

40 voxels; flip angle: 90°; 250 volumes. Participants were instructed to close their eyes, and stay awake.

Ninety participants underwent MRI. All the images were inspected visually by a neuroradiologist (CD). Fifteen rs-fMRI datasets were discarded because of incomplete brain coverage, and nine participants were excluded from the study due to ventriculomegaly (n=2) or hemorrhagic transformation of the ischemia (n=7, Figure e-1).

## **Lesion mapping and vascular examination**

The lesions were studied using diffusion-weighted imaging scans, acquired at inclusion. A neuroradiologist (CD) manually segmented the infarcts, classified their topology as a function of the vascular territories (anterior, middle and posterior cerebral arteries, anterior choroidal and cerebellar arteries, and pons) and extracted the volume.

Extension and severity of white matter lesions were scored using the Fazekas scale<sup>13</sup> assessed at inclusion by the same neuroradiologist. The presence of occlusion and severe stenosis (> 70%) of carotids and intracranial vessels was verified, since it seems to be a significant modifier of neurovascular coupling.<sup>14</sup>

## **Preprocessing of fMRI data**

Rs-fMRI data were preprocessed in their native space using FSL software from the FMRIB Software Library (Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). The three first volumes of each participant were discarded before the application of a slice-timing correction with the new first volume as a reference. The remaining volumes were realigned and corrected for any head motion using a linear rigid-body 6-degrees-of-freedom method. A high-pass filter corresponding to a period of 150 s (0.007 Hz) was applied and artefacts coming from motion and scanner noises were

removed using FMRIB's independent component analysis (ICA)-based Xnoiseifier (FSL-FIX) approach. It automatically classifies noisy components in a single-participant analysis and regressed out of the preprocessed data in an automated clean-up step.<sup>15</sup>

Head motion induced displacements were computed using six translation and rotation parameters from the rigid registration. Rotational framewise displacement were converted as a millimeter displacement for a typical distance from the center of 50 mm.<sup>16</sup> Then, we computed the sum of the absolute value of the six parameters for each frame. A displacement greater than two standard deviation of more than 15% of the total frames conducted to the exclusion of the patient (n = 10, Figure e-1).

## **Construction of functional connectivity matrices**

### **Brain parcellation and registration in fMRI space**

The cerebrum of preprocessed fMRI scans was parcellated according to a segmentation method in which each region was functionally independent.<sup>17</sup> Due to incomplete coverage of the cerebellum in the dataset, only cerebral regions were parcellated, with 313 Region Of Interest (ROI) in Montreal Neurological Institute (MNI) space (figure e-2). These ROIs were next transformed into fMRI space by applying the inverse transformation of T1w images normalized into MNI space (SPM12 software; [fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12)) and the inverse transformation of the co-registration between T1w images and fMRI images using boundary-based registration.<sup>18</sup> The parcellation and registration were visually inspected for errors.

### **Network construction**

For each participant, we constructed a graph  $G = (V, E)$ , for which the nodes  $V$  were the 313 ROIs and the edges  $E$  represented the linear correlation between the mean Blood Oxygen Level

Dependent (BOLD) time-courses in a given pair of ROIs. This conducts to a 313 x 313 symmetric weighted network, with edge values between -1 and 1. We regressed the network (composed of 48,828 connections) of each participant with their age, sex and educational level, as they differed across groups (Table 1). To do so, a generalized linear model was separately fitted to each edge with covariates as regressors and the estimated effects were regressed out from the edge value. The mean connectivity matrices of each group are displayed in figure 1.

## Functional connectivity analysis

### Topological analysis of functional networks

Three metrics were chosen to compare the patients with and without PSCI: mean degree, average clustering coefficient and global efficiency. All three were computed for each participant using the Brain Connectivity Toolbox.<sup>19</sup>

After the correction for age, sex and educational level (as described above) from weighted edges, we thresholded the matrices at different sparsity levels (from 2% to 40% of the heavily weighted edges, in 1% increments). Topological indices were calculated for each sparsity level, and the area under the curve (AUC) was obtained.<sup>20</sup> The metrics were defined as follows.

Degree is a classical topological metric that corresponds to the number of connections for each node in the network:

$$D = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i$$

The degree  $k_i$  of a node  $i$  is the number of edges connecting node  $i$  with all other  $j=1 \dots N-1$  nodes ( $V_{ij}$ ). The mean degree then represents the sum of degrees of all  $N$  nodes divided by  $N$ .

In graph theory, the clustering coefficient is a ratio defining the actual proportion of possible connections between the nearest neighbors of a node<sup>21</sup>:

$$C = \frac{1}{N} \left[ \sum_{i=1}^N \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \right]$$

where  $k_i$  is the degree of the node  $i$ , and  $t_i$  is the number of closed triangles attached to  $i$ .

More generally, the global efficiency corresponds to how efficiently the network spreads information along the shortest paths between nodes:

$$G = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{\min\{L_{i,j}\}}$$

where  $\min\{L_{i,j}\}$  refers to the shortest path length (the number of edges included in the path) between the  $i^{\text{th}}$  node and the  $j^{\text{th}}$  node.

Group differences between patients with and without PSCI were probed in a non-parametric Mann-Whitney test, using SPSS software (IBM, Armonk, NY, USA). The threshold for statistical significance was

set to  $p < 0.05$  (after false discovery rate control for multiple comparison) in all tests.

## **Functional connectivity analysis**

We used the NBS approach to identify differences in functional connectivity network components between cognitively impaired and cognitively healthy stroke patients. NBS constitutes a validated, clustering-based approach with non-parametric approach testing for controlling for family-wise



errors (FWE) in connectome analyses.<sup>22</sup> Given that interconnected subnetwork are more responsible for cognitive tasks than a single pair of functional connectivity, it is valid to use NBS method to exploit the clustering structure of connectivity alterations in PSCI. In accordance with NBS procedure, the weighted network of each participant was compared with the strength of each edge between groups, as follows: (i) admit weighted connections with a between-group statistical test surpassing  $p < 0.005$ ; (ii) search for distinct clusters in the set of supra-threshold connections; (iii) compute FWE corrected p-values for each cluster via permutation testing (10,000 permutations). Between-group differences were assessed using  $p < 0.05$  after NBS correction to control the FWE.

The two-dimensional visualization was done using the Yifan Hue algorithm, integrated into Gephi software (*version 0.9, gephi.org*).

## **Correlation with cognitive performance**

To assess the relationship between the functional alteration and the cognitive performance, edges extracted from the functional connectivity analysis were correlated with cognitive scores. The most discriminant test for each domain was chosen (table 2): episodic memory with Grober & Buschke assessment (16-item Free and Cued Recall; RL/RI-16)<sup>23</sup>, language with the French oral denomination 80 test<sup>24</sup>, praxis with Mahieux total test score<sup>25</sup>, executive functions with Stroop test<sup>26</sup>, attention with Digit Symbol Coding test<sup>27</sup>, gnosis and visuo-perceptive abilities with Visual Object and Space Perception battery.<sup>28</sup> Z-scores were calculated for each of these tests adjusted with age, sex and educational level based on normative French database. Pearson's correlation coefficients were computed and false discovery rate was used to correct for multiple comparisons with a statistical significance set to  $p < 0.05$ .

## Cortical atrophy analysis

Structural data were analyzed with FSL-VBM<sup>29</sup>, ([fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM)), an optimized voxel-based morphometry protocol executed with FSL tools.<sup>30</sup> Firstly, the gray matter on 3D T1w images was segmented and then registered in MNI 152 standard space. The resulting images were averaged to create study-specific grey matter template. Secondly, all native grey matter images were non-linearly registered against this study-specific template. Thus, the total amount of gray matter was the same as in the native image. The modulated grey matter images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel ( $\sigma = 10$  mm). Lastly, we applied a voxel-wise generalized linear model using permutation-based, non-parametric testing; these detected voxels that refuted the null hypothesis whereby there was no intergroup difference in tissue volume. Threshold-free cluster enhancement statistics (combining the spatial extent of signals) were computed.<sup>31</sup>

Since the purpose of cortical atrophy analysis was to assess the volumetric changes in the parcellation regions associated to functional connectivity differences between patients with and without PSCI, a ROI analysis restricted to these regions was also performed. Indeed, an ROI analysis is more sensitive than a whole-brain comparison. A mask was created and inserted as the explicit mask in our FSL-VBM analysis.

For both of global and ROI analyses, a significant threshold of  $p < 0.05$  (after False Discovery Rate correction for multiple comparison) was set and age, sex and education level were included as covariates in our models.

## *Results*

### **Demographic, clinical and imaging features**

In the STROKDEM study, 90 patients were admitted. After exclusions (figure e-1), 56 patients were included for the analyses (59.0% male, median age 62.6 years). Patients with PSCI (n = 29, Table 1) are preferentially older, male and have a lower educational level compared to patients without PSCI. Despite a similar IQCODE at inclusion, patients with PSCI showed a lower global cognitive capacity. When focusing on the cognitive domains, PSCI patients presented a lower z-score for language, episodic memory, attention, praxis and executive functions (table 2).

Concerning the pre-stroke white-matter hyperintensities, there were no differences between the two groups in terms of Fazekas scale, neither for the periventricular white matter ( $p=0.094$ ), nor for the deep white matter ( $p=0.215$ ; Table 1).

After normalization against the total intracranial volume, we found no intergroup difference in term of infarct volume ( $p=0.265$ ; Table 1). On 29, 11 patients with a PSCI had a left sided stroke and the proportion is similar for cognitively intact patients (10/27), and left sided stroke patients seem to have a similar cognitive profile compared to right sided infarct (Wilcoxon test,  $p > 0.05$ , data not shown).

In a more precise analysis, the infarct distribution in the two groups appeared to be principally located in the territories supplied by the middle cerebral arteries, and no clear differences seem to be present between the two groups. However, the too small number of participant prevented statistical comparisons.

Both patients' groups presented a low proportion of severe carotid stenosis ( $> 70\%$ ) and no patient with carotid occlusion.

## **Absence of topological impairment in patients with PSCI**

We found no differences of functional network organization between the two groups (figure 2). Patients with PSCI showed the same global efficiency ( $p=0.138$ ) and average clustering coefficient ( $p=0.787$ ) than cognitively healthy patients. Patients with PSCI have a lower mean degree than cognitively healthy patients ( $p=0.204$ ).

## **Impaired network in patients with PSCI**

The application on the NBS approach, corrected with age, sex and educational level, yielded a network composed of 167 nodes and 178 edges which strengths were weaker in patients with PSCI ( $p<0.05$ , FWE corrected). Eighty-three of the nodes were located on the left side. Eighty connections were inter-hemispheric (figure 3). In this widespread network, most of the nodes were located in the frontal (43) and temporal (27) cortices. The two-dimensional visualization technique highlighted the crucial role of L. SFG 3, L. MFG 6, R. CUN, L. SFGmed 1, L. MTG 1 (see Table e-2 for abbreviations).

The whole-brain comparison of cortical thickness between the cognitively impaired and cognitively healthy groups did not show up significant differences. The ROI analysis was performed using the regions (nodes) with a degree more than 5 of altered connections between patients with and without PSCI in the NBS network: L.SFG 3, L. MFG 6, L. SFGmed 1, R. CUN 1, L. MTG 1, L. MOG and R. MTG 2. The ROI analysis did not show up differences.

## **Association with the cognitive profile of the patients**

The correlation between the network's connections and the different neuropsychological tests showed various pattern with specific and shared connections between domains (figure 4,  $p < 0.05$ , FDR corrected). Especially, the frontal core nodes (L. MTG 1, L. SFG 3, L. MFG 6 and L. SFGmed

1) are implied in all of the cognitive functions, with however specific connections. The edges between L. SFG 3, L. MFG 6 and L. SFGmed 1 are associated with executive functions, while connections between L. MFG 6 and P. PoCG 1 and between L. MTG 1 and L. IPL are associated with attention. Also, praxis seem to be correlated with connections between L. SFG3 and R. UNC 2, L. SPG 1 and L. SMG and between L. MTG 1 and L. IPL. Concerning episodic memory, the correlated connections are between L. SFG 3 and R. UNC 2, and between L. MTG 1 and R. FFG 3. Moreover, all of R. FFG 3's connections are associated with episodic memory. Lastly, language appear to be correlated with connections between L. SFG 3 and R. PCG 1, and between L. MTG 1 and L. IPL.

## **Effect of initial white-matter hyperintensities**

To control the effect of white-matter alterations that are independent from stroke, we included the periventricular Fazekas defined at the inclusion as covariate. The NBS analysis extracted a network composed of 11 nodes and 10 edges (figure 5). Five nodes were located in the right hemisphere and 6 were located in the left hemisphere.

## **Discussion**

Here, this study advanced the existence of a discrete functional deficit, associated with the appearance of PSCI six months post-stroke. These were characterized by (i) lower functional network connectivity in PSCI group and (ii) specific connections from core regions correlated with cognitive domains scores. The difference in the core network was still present after having taken into account the severity of white matter damage. These results indicate that a focal infarct can

alter the connectivity of remote regions, resulting in an impairment of whole-brain networks and various cognitive domains, as it has been suggested previously.<sup>32</sup> The first hypothesis tested in this study is that PSCI is associated with deficits in the topological organization of the whole functional network. Interestingly, the two groups of patients did not appear to be different in term of global topological organization. This result could finally rise from the mild cognitive impairment of the PSCI patients, shown by a mean MMSE score higher than the usual cut-off for the definition of cognitive impairment. Also further analysis should be performed to confirm these results, given that previous results suggested a difference between stroke patients and healthy controls.<sup>6</sup>

Rather than a global disorganization, this study highlights a deficit of the connectivity of a whole-brain network in PSCI patients compared to patients without. The two-dimensional visualization of this extracted network permit first to identify key nodes, notably located in superior, superior medial and middle frontal gyri, left middle temporal gyrus and right cuneus. These nodes indeed presented a high degree of connections in this network, suggesting a possible crucial role in its organization. The correlation with neuropsychological data finally show a specific pattern of correlated connections for each cognitive domain. Interestingly, the study of correlation between the functional alteration and cognitive performance strengthened the crucial role of L. MTG 1 and more particularly L. SFG 3, which is finally coherent with previous findings.<sup>33</sup> Moreover, these findings may support the hypothesis of a common functional network alteration in PSCI patients involving key center brain regions and specific connections dependent to cognitive domain alterations.

In addition, the functional alteration was not associated with a particular grey matter atrophy in cognitive impaired patients compared to those without impairment, which is in contradiction with

literature.<sup>34</sup> However, the less severe cognitive decline and the smaller number of participants in the study should be taken into account.

Previous studies suggested that the appearance of PSCI could be possibly related to the location of infarcts.<sup>35</sup> However, PSCI patients in this study does not differ to non PSCI in term of infarct topography and volume. In both groups, the lesions were mainly found in territories irrigated by the middle cerebral artery. At voxel scale, the maximum lesion overlap was 10% (figure e-3), that prevented from performing lesion-symptom mapping.

In a second analysis, we therefore assessed the possible influence of white matter hyperintensities by including the Fazekas scale as an additional covariate in the model, regardless of any difference between the two groups of patients. The size of the resulting network is finally in accordance with previous studies, showing that white matter hyperintensities may alter the connectivity, in link with a cognitive impairment.<sup>36,37</sup> The Fazekas score was exactly the same for all patients 6-months after stroke, reinforcing the role of pre-stroke white-matter alteration on post-stroke brain communication. Further research is however needed to better understand the mechanisms underlying this link between white matter lesions and functional connectivity, notably in PSCI patients.

Following the results, a particular attention should be paid to disconnections of connectivity fibers from infarct and white-matter hyperintensities. Previous research has shown that analyses of these disconnections helps to understand the whole-brain consequences of a focal infarct<sup>38</sup>, and might indicate how spread infarcts in brain lead to functional impairments and affection of the communication.

In this study, several issues remain to be addressed. Firstly, the overlap proportion between stroke lesions and group size yet prevented in this study to better take in account the infarcts. A confirmatory study could unravel this difficulty and permit to better conclude whether the infarcts topography can influence the results here. Secondly, the functional connectivity analysis were based on a single parcellation step, while network analyses are known to depend on how the ROIs are defined.<sup>39</sup> Thirdly, while the choice of the uncorrected threshold value in NBS approach is arbitrary, it can affect only sensitivity and not specificity.<sup>40</sup> Results obtained with  $p < 0.005$  in this study were compared with other threshold values ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ) (Figure e-4). The core of the identified network was independent of the threshold value. The results only changed in sensitivity at the connection level, with a number of connections of 40 at  $p < 0.01$ , 178 at  $p < 0.005$  and 263 at  $p < 0.001$ . However, it is important to note that the null hypothesis can only be rejected on a network component-by-component basis with NBS and not on a connection-by-connection basis such as false discovery rate procedure. Thus, the NBS offers weak control for family wise error, because it is never possible to declare individual connections as being significant. Lastly, further longitudinal analysis will be necessary to assess the ability of the network described in this study to predict long-term cognitive decline after stroke.

## **Conclusion**

The present study reports the existence of a discrete functional network alteration in patients with chronic PSCI, regardless of the precise cognitive profile, the degree of cortical atrophy and the infarct location. Changes in functional connectivity between brain regions were associated to cognitive performance, showing key center regions of PSCI and specific alterations in link with cognitive domains. Although this needs confirmation in further cohort studies, these results could



constitute a starting point for gaining a better understanding of (i) the overall pathophysiology of PSCI, and (ii) specific dysfunctions of particular cognitive domains.

## *Résumé*

Au décours d'un AVC, près de 50% des patients vont développer un trouble de la cognition dans les six premiers mois suivant l'accident. Ces déficits ont la particularité de pouvoir être de natures différentes, en touchant plusieurs domaines cognitifs distincts, parfois simultanément. A l'aide de batteries de tests neuropsychologiques dédiés, ces altérations cognitives ont pu être largement décrites et caractérisées. En revanche, les mécanismes sous-jacents l'apparition de ces troubles sont encore mal compris.

Grâce aux possibilités d'analyse structurelle et fonctionnelle du cerveau, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique de plus en plus utilisée pour identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques des maladies neurodégénératives. L'objectif principal de ce travail de thèse était de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition de troubles cognitifs post-AVC à l'aide de méthodologies avancées en IRM.

La première étude est une étude transversale comportant un versant pré-clinique chez des rats ischémiés et un versant clinique chez des patients victimes d'un AVC. Chez l'homme, les résultats ont montré des anomalies morphologiques de l'hippocampe ainsi que des anomalies structurelles du cortex entorhinal chez les patients présentant un déficit cognitif 6 mois après AVC. Chez le rongeur, l'imagerie a montré des déformations des contours de l'hippocampe chez les rats ischémiés présentant des anomalies cognitives 6 mois après occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

Nous avons ensuite analysé les anomalies de connectivité fonctionnelle spécifiques aux troubles cognitifs survenant dans les 6 mois après un AVC chez l'homme car certains travaux ont démontré l'importance des anomalies de communication fonctionnelle dans l'apparition des troubles cognitifs post-AVC. Nous avons ainsi identifié un réseau fonctionnel spécifique organisé autour du lobe frontal supérieur et temporal. De plus, chaque fonction cognitive était associée à un motif spécifique de connexions fonctionnelles altérées.

Enfin, à l'aide d'algorithmes d'apprentissage machine, nous avons montré que ce réseau fonctionnel impliqué dans la genèse des troubles cognitifs post-AVC était un excellent marqueur prédictif des altérations cognitives chez l'homme 3 ans après l'AVC.

Ainsi, les mesures morphométriques du lobe temporal médian et de connectivité fonctionnelle globale apparaissent comme des marqueurs IRM complémentaires dans la caractérisation des troubles cognitifs post-AVC. L'ensemble de ces résultats suggèrent ainsi que des mécanismes physiopathologiques spécifiques seraient impliqués dans la survenue de troubles cognitifs, permettant d'envisager dans l'avenir des prises en charge personnalisées pour les fonctions cognitives des patients victimes d'AVC.