



HAL
open science

Apport des biomarqueurs radiologiques dans la prédiction de la récupération après un infarctus cérébral

Sharmila Sagnier

► **To cite this version:**

Sharmila Sagnier. Apport des biomarqueurs radiologiques dans la prédiction de la récupération après un infarctus cérébral. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris sciences et lettres, 2019. Français. NNT : 2019PSLEP049 . tel-02893527

HAL Id: tel-02893527

<https://theses.hal.science/tel-02893527v1>

Submitted on 8 Jul 2020

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

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

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

**Apport des biomarqueurs radiologiques dans
la prédiction de la récupération après un
infarctus cérébral**

Soutenue par

Sharmila SAGNIER

Le 02 décembre 2019

École doctorale n° 472

**École doctorale de l'École
Pratique des Hautes Études**

Spécialité

Neurosciences

Composition du jury :

Charlotte ROSSO *Examineur*
Maître de conférences des Universités, Université de la
Sorbonne, Paris

Serge TIMSIT *Président et Rapporteur*
Professeur des Universités, Université de Brest

Olivier DETANTE *Rapporteur*
Professeur des Universités, Université de Grenoble Alpes

Gwenaëlle CATHELIN *Directeur de thèse*
Maître de conférences, EPHE

Igor SIBON *Directeur de thèse*
Professeur des Universités, Université de Bordeaux

Résumé

Les accidents vasculaires cérébraux sont la première cause de handicap non traumatique, et la deuxième cause de démence en France. Outre les facteurs de risque démographiques et les facteurs liés à la lésion elle-même, le parenchyme cérébral en dehors de la lésion aurait un rôle dans la récupération. Les biomarqueurs radiologiques les plus couramment décrits sont les hypersignaux de la substance blanche (HSB) et l'atrophie cérébrale. L'objectif du travail était d'évaluer l'influence de ces biomarqueurs avec des mesures quantitatives objectives sur le pronostic à un an d'un infarctus cérébral, et d'évaluer l'influence d'autres biomarqueurs moins fréquemment rapportés. Les sujets recrutés étaient ceux de l'étude « Brain Before Stroke », une étude prospective monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Les principaux critères d'inclusion étaient des sujets âgés de plus de 18 ans, ayant présenté un infarctus cérébral supra-tentorial, sans handicap neurologique ni démence antérieurs. Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique comprenant des scores cognitifs, thymiques, de l'équilibre et fonctionnels, et ont été suivis pendant un an. Une IRM cérébrale 3 Tesla multimodale a été réalisée à la phase initiale. Quatre biomarqueurs ont été analysés : le volume cortical, l'intégrité de la substance blanche d'apparence normale sur les séquences de tenseur de diffusion (fraction d'anisotropie, diffusivité moyenne, axiale et radiale), les microinfarctus cérébraux (MIC) corticaux et les biomarqueurs d'angiopathie amyloïde cérébrale. Cent soixante et onze à 207 patients ont été inclus dans les analyses (âge moyen 65 à 66 ans \pm 13 à 14). Les patients avec les moins bonnes performances cognitives à la phase initiale se sont le plus améliorés à trois mois. En utilisant une méthode d'analyse basée sur l'intensité des voxels et appliquée voxels à voxels, nous avons pu montrer que ces patients présentaient de plus petits volumes corticaux dans les régions fronto-temporales. La sévérité des HSB était associée à l'évolution des fonctions cognitives globales et exécutives. L'intégrité de la substance blanche d'apparence normale dans des régions diffuses était associée au pronostic fonctionnel à un an. Le nombre de MIC corticaux détectés visuellement était associé à un ralentissement de la récupération de la vitesse psychomotrice. La présence de sidérose corticale superficielle était associée à un ralentissement de la récupération des fonctions attentionnelles. En conclusion, la détection de biomarqueurs radiologiques dès la phase aiguë d'un infarctus cérébral permet d'identifier les patients à risque de récupération plus lente à un an et de plus grande vulnérabilité cognitive.

Mots clés : infarctus cérébral, pronostic, volume cortical, substance blanche, tenseur de diffusion, microinfarctus corticaux, sidérose corticale, longitudinal.

Abstract

Stroke is the first cause of non-traumatic disability, and the second cause of dementia in France. Demographic factors and the characteristics of the stroke lesion are well-known risk factors of post-stroke disability. However, the cerebral parenchyma surrounding stroke might also have a role in the outcome. White matter hyperintensities (WMH) and cerebral atrophy are the radiological biomarkers more usually reported. The aim of the work was to evaluate the influence of cortical atrophy using quantitative tool, and of other new radiological biomarkers in post-ischemic stroke outcome. Study population was recruited from the “Brain Before Stroke” study, a prospective and monocentric study conducted at the Bordeaux University Hospital. The main inclusion criteria were an age > 18 years old, and the diagnosis of an acute ischemic supra-tentorial stroke in subjects free from pre-stroke neurological disability or dementia. A clinical assessment was performed, including cognitive, mood, gait and global functional tests, and patients were followed over one year. A multimodal brain 3 Tesla MRI was performed at baseline. Four biomarkers were analyzed: the cortical volume, the integrity of normal appearing white matter using diffusion tensor imaging, cortical cerebral microinfarcts (CMI), and cerebral amyloid angiopathy biomarkers. One hundred seventy-one to 207 patients were included in the analyses (mean age 65 to 66 ± 13 to 14). The patients with worse performances at baseline had the best improvement at three months. Using a voxel-based morphometry approach, these patients had lower cortical volumes in fronto-temporal regions. The severity of WMH was associated with changes in global cognition scores, and executive functions. Normal appearing white matter integrity in widespread regions was associated with one-year global functional outcome. The number of cortical CMI visually detected was associated with a slowdown improvement of psychomotor speed. The presence of superficial cortical siderosis was associated with a slowdown of attentional functions improvement. To conclude, the detection of radiological biomarkers early after an ischemic stroke enables the identification of patients with a higher risk of a slowdown recovery after one year, and with higher cognitive vulnerability.

Key words: ischemic stroke, prognosis, cortical volume, white matter, tensor diffusion imaging, cortical microinfarcts, cortical siderosis, longitudinal.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier **Monsieur Igor Sibon**, Professeur à l'Université de Bordeaux pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse, mais aussi pour ma thèse de médecine et mon master 2. Merci de m'avoir fait confiance en me permettant de travailler en parallèle dans votre unité.

Je remercie **Madame Gwënaelle Catheline**, Maître de conférences à l'EPHE pour m'avoir également encadrée depuis mon master 2, pour sa disponibilité et son enseignement sur le traitement d'image.

Aux membres du jury, **Madame Charlotte Rosso**, Professeur à l'Université de la Sorbonne, **Monsieur Serge Timsit**, Professeur à l'Université de Brest, **Monsieur Olivier Detante**, Professeur à l'Université de Grenoble, merci d'avoir accepté avec bienveillance d'examiner cette thèse.

A toute l'équipe de l'INCLIA, et en particulier **Marion Baillet**, **Manon Eddé**, **Bixente Dilharreguy**, merci d'avoir répondu à mes nombreuses sollicitations sur SPM12 et FSL. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans votre aide et vos conseils précieux. Je remercie aussi **Monsieur Joël Swendsen**, co-directeur avec Igor Sibon de l'équipe de neuroimagerie et cognition humaine de l'INCLIA, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

A **Monsieur Thomas Tourdias**, Professeur à l'Université de Bordeaux, **Monsieur Vincent Dousset**, Professeur à l'Université de Bordeaux, mais aussi **Fanny Munsch**, **Antoine Bigourdan**, **Pierre-Antoine Linck**, **Pierrick Coupé**, merci pour vos collaborations dans les différents travaux menés sur BBS.

A toute l'équipe médicale de l'UNV, **Sabrina, Mathilde, Pauline, Stéphane, François**, sans oublier les attachés de recherche clinique, **Nathalie, Léa, Sylvain**, merci pour votre implication dans le suivi clinique des patients.

Enfin, je tiens à remercier **mes parents** et **ma sœur** pour leur indispensable soutien.

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	11
<i>Liste des tableaux et figures</i>	13
<i>Revue de la littérature</i>	16
1. Accidents vasculaires cérébraux : définition et physiopathologie	16
2. Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux	17
3. Handicap après un accident vasculaire cérébral	18
4. Facteurs de risque démographiques et cliniques de dépendance après un accident vasculaire cérébral	19
5. Les bases de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique	20
5.1. Principes de base	20
5.2. Imagerie de diffusion	21
5.3. Tenseur de diffusion	22
5.4. FLAIR et imagerie de susceptibilité magnétique	23
6. Influence de la lésion sur le pronostic	24
7. Rôle du parenchyme cérébral non infarcté dans la récupération post-accident vasculaire cérébral	28
7.1. Plasticité cérébrale	28
7.2. Concepts de la réserve cérébrale et cognitive	29
7.3. Concept de la fragilité cognitive	31
<i>Hypothèses et objectifs</i>	33
<i>Matériels et méthodes : étude « Brain Before Stroke »</i>	34
1. Sujets	34
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	34
3. Evaluation clinique	35
4. Protocole d'imagerie	35
<i>Chapitre I : Le volume cortical : un biomarqueur indépendant de vulnérabilité cognitive après un infarctus cérébral</i>	37
1. Introduction	38

1.1.	Atrophie cérébrale et pronostic cognitif post-AVC : revue de la littérature.....	38
1.2.	Hypersignaux de la substance blanche et pronostic cognitif post-AVC : revue de la littérature	41
1.3.	Objectif.....	41
2.	Matériels et méthodes	42
2.1.	Evaluation clinique.....	42
2.2.	Analyse de l'imagerie.....	42
2.3.	Analyses statistiques.....	43
3.	Résultats	44
3.1.	Evolution des performances cognitives pendant le suivi	44
3.2.	Relations entre les volumes de substance grise globaux et les performances cognitives	52
3.3.	Relations entre les volumes focalisés de substance grise et les performances cognitives	52
4.	Discussion	57
4.1.	Principaux résultats	57
4.2.	Dysfonction cognitive transitoire	57
4.3.	Associations entre les volumes de substance grise et la vulnérabilité cognitive.....	58
4.4.	Petits volumes corticaux : potentiels mécanismes physiopathologiques	58
4.5.	Limites	59
5.	Conclusion.....	59

Chapitre II : L'intégrité de la substance blanche d'apparence normale : un biomarqueur associé à la récupération après un infarctus cérébral..... 61

1.	Introduction	62
1.1.	Hypersignaux de la substance blanche, atrophie cérébrale et pronostic moteur post-AVC : revue de la littérature	62
1.2.	Substance blanche d'apparence normale	63
1.3.	Objectif.....	64
2.	Matériels et méthodes	64
2.1.	Evaluation clinique.....	64
2.3.	Analyse de l'imagerie.....	64
2.4.	Analyses statistiques.....	67
3.	Résultats	69
3.1.	Sujets	69
3.2.	Relation entre les paramètres DTI de la SBAN et les scores cliniques à un an	70
3.3.	Analyses de médiation.....	81
3.4.	Analyses TBSS.....	84

4. Discussion	87
4.1. Principaux résultats	87
4.2. Hypothèse d'une maladie cérébrovasculaire « invisible »	88
4.3. Hypothèse de l'altération de l'intégrité de la SBAN en conséquence à l'infarctus cérébral.....	90
4.4. Limites	90
5. Conclusion.....	90

Chapitre III : Les microinfarctus cérébraux corticaux : des biomarqueurs associés à un ralentissement de la récupération cognitive après un infarctus cérébral 93

1. Introduction	94
2. Matériels et méthodes	95
2.1. Evaluation clinique.....	95
2.2. Protocole d'imagerie.....	95
2.3. Analyse de l'imagerie.....	95
2.4. Analyses statistiques.....	97
3. Résultats	99
3.1. Sujets et caractéristiques des MIC corticaux.....	99
3.2. Déterminants du nombre de MIC corticaux.....	106
3.3. Relations entre le nombre de MIC corticaux et l'évolution des scores cognitifs	106
4. Discussion	109
4.1. Principaux résultats	109
4.2. Biomarqueurs de maladie cérébrovasculaire.....	109
4.3. Biomarqueurs de vulnérabilité cognitive	110
4.4. Limites	111
5. Conclusion.....	112

Chapitre IV : La sidérose corticale : un biomarqueur associé aux fonctions attentionnelles après un infarctus cérébral..... 113

1. Introduction	114
2. Matériels et méthodes	115
2.2. Evaluation clinique.....	115
2.3. Protocole d'imagerie et traitement	116
2.4. Analyses statistiques.....	117
3. Résultats	118
3.1. Caractéristiques des sujets	118

3.2. Associations entre les scores de maladies des petites artères cérébrales et le pronostic cognitif.....	124
4. Discussion	128
4.1. Principaux résultats	128
4.2. Faible prévalence du profil d'AAC	129
4.3. Sidérose corticale et pronostic cognitif.....	129
4.4. HSB et pronostic cognitif.....	130
4.5. Limites	130
5. Conclusion.....	131
<i>Conclusion générale et perspectives.....</i>	132
<i>Bibliographie.....</i>	135
<i>Publications et communications.....</i>	147
1. Publications	147
2. Communications orales	148
3. Communications affichées.....	148
<i>Annexes.....</i>	149

Liste des abréviations

AAC	Angiopathie amyloïde cérébrale
AD	Diffusivité axiale
ATI	Atrophie temporale interne
AVC	Accident vasculaire cérébral
CSO	Centre semi-ovale
DTI	« Diffusion tensor imaging »
DWI	« Diffusion-weighted imaging »
EI	Ecart interquartile
EPV	Espaces périvasculaires
ES	Erreur standard
ET	Ecart type
FA	Fraction d'anisotropie
FEF	Frontal Eye Field
FLAIR	« Fluid Attenuated Inversion Recovery »
HAD	« Hospital Anxiety and Depression scale »
HSB	Hypersignaux de la substance blanche
IC	Intervalle de confiance
IQCODE	« Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly »
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MB	Microbleed
MD	Diffusivité moyenne
MIC	Microinfarctus cérébraux
MMSE	Mini Mental State Evaluation
MoCA	« Montreal Cognitive Assessment »
mRS	Score modifié de Rankin
NGC	Noyaux gris centraux
NIHSS	« National Institute of Health Stroke Score »

OR	Odds ratio
RD	Diffusivité radiale
SBAN	Substance blanche d'apparence normale
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSc	Sidérose superficielle corticale
SVD	« Small Vessel Disease »
SWI	Susceptibility-weighted imaging
TE	Temps d'écho
TI	Temps d'inversion
TR	Temps de répétition
VLSM	Voxel-based Lesion Symptom Mapping
VBM	Voxel-based morphometry
VTI	Volume total intracrânien

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Régions cérébrales lésionnelles associées aux sous-scores de la MoCA ($p < 0.01$, false discovery rate, pour 50 voxels contigus).....	27
Tableau 2. Caractéristiques de la population.....	46
Tableau 3. Scores des évaluations neuropsychologiques aux trois temps d'évaluation	50
Tableau 4. Caractéristiques des patients selon les groupes	51
Tableau 5. Associations entre les paramètres démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs entre M0 et M12 : analyses univariées.....	53
Tableau 6. Associations entre les paramètres démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs entre M0 et M12 : analyses multivariées	54
Tableau 7. Identification des régions corrélées aux pentes des scores cognitifs	56
Tableau 8. Matrice de corrélations des potentiels prédicteurs des scores cliniques à un an (coefficients de Pearson)	71
Tableau 9. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des sujets	72
Tableau 10. Matrice de corrélations des scores cognitifs globaux, thymiques, de l'équilibre et fonctionnels (coefficients de Pearson).....	73
Tableau 11. Caractéristiques des patients selon la latéralisation hémisphérique de leur infarctus cérébral	74
Tableau 12. Prédicteurs des scores cliniques à un an : analyses univariées	76
Tableau 13. Prédicteurs des scores cliniques à un an : analyses multivariées comprenant la FA.....	77
Tableau 14. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels à un an : analyses multivariées comprenant la MD... 78	
Tableau 15. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels : analyses multivariées comprenant l'AD.....	79
Tableau 16. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels : analyses multivariées comprenant la RD.....	80
Tableau 17. Identification des faisceaux de substance blanche associés avec le mRS et le test d'Isaacs dans le groupe des infarctus hémisphériques droits	86
Tableau 18. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des patients avec et sans MIC	102
Tableau 19. Résultats des scores cognitifs selon la présence ou non de MIC	104
Tableau 20. Facteurs démographiques et cardiovasculaires associés au nombre de MIC corticaux	106
Tableau 21. Associations entre les variables démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs : analyses univariées	107
Tableau 22. Facteurs prédictifs des changements des scores cognitifs dans l'année suivant l'infarctus cérébral : modèles mixtes multivariés.....	108

Tableau 23. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques de la population.....	120
Tableau 24. Description des items des scores AAC et SVD dans toute la population.....	121
Tableau 25. Scores neuropsychologiques aux trois temps d'évaluation.....	123
Tableau 26. Prédicteurs des changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses univariées	125
Tableau 27. Associations entre le score AAC, ses items, et les changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses multivariées	126
Tableau 28. Associations entre le score SVD, ses items, et les changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses multivariées	127
Figure 1. Imagerie de diffusion en phase précoce (A : image paramétrique, coefficient apparent de diffusion, B : image pondérée en diffusion après post-traitement).....	21
Figure 2. Représentation du tenseur de diffusion par une matrice 3 x 3	22
Figure 3. Séquelles hémorragiques sous-arachnoïdiennes, sidérose corticale et microbleeds visibles sur des séquences pondérées en T2* (A), et davantage sur des images de susceptibilité magnétique SWI (B).....	24
Figure 4. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients	45
Figure 5. Evolution des performances cognitives par groupes	48
Figure 6. Analyses VBM des corrélations entre les volumes de substance grise et les pentes des scores cognitifs .	55
Figure 7. Exemple de segmentation tissulaire	66
Figure 8. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients	69
Figure 9. Diagramme schématique des analyses de médiation sur l'effet de la FA et MD SBAN sur le pronostic fonctionnel	82
Figure 10. Diagramme schématique des analyses de médiation sur l'effet de l'AD et RD SBAN sur le pronostic fonctionnel	83
Figure 11. Faisceaux de substance blanche associés au mRS et au test d'Isaacs dans le groupe des infarctus hémisphériques droits	85
Figure 12. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients	100
Figure 13. Trois exemples de MIC corticaux identifiés sur les IRM 3 Tesla	101
Figure 14. Evolution des scores cognitifs selon la présence ou non de MIC	105
Figure 15. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients	119
Figure 16. Changements des scores cognitifs sur l'année de suivi.....	122
Figure 17. Exemples de SSc détectées sur les séquences de susceptibilité magnétique chez 5 patients différents	124

Liste des annexes

ANNEXE 1. « National Institute of Health Stroke Score » (NIHSS)	146
ANNEXE 2. « Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly » (IQCODE)	149
ANNEXE 3. MoCA, version 7.1	151
ANNEXE 4. Test d'Isaacs	152
ANNEXE 5. Test de barrage de Zazzo	154
ANNEXE 6. Echelle « Hospital Anxiety and Depression »	155
ANNEXE 7. Test de marche de 10 mètres	156
ANNEXE 8. Echelle modifiée de Rankin	156
ANNEXE 9. Article de revue « The new insights into human brain imaging after stroke »	157

Revue de la littérature

1. Accidents vasculaires cérébraux : définition et physiopathologie

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont définis, selon l'Organisation Mondiale de la Santé par la survenue brutale d'un déficit neurologique focalisé durant plus de 24 heures ou menant au décès, présumé d'origine vasculaire. Ils sont composés de différents sous-types comprenant 55 à 90% d'infarctus cérébraux, de 15 à 35% d'hémorragies intracérébrales (les taux les plus élevés étant décrits dans les pays asiatiques), et de moins de 5% d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (1).

Les infarctus cérébraux sont la conséquence d'une occlusion artérielle entraînant une réduction du débit sanguin cérébral au-dessous du seuil de 12 mL/min/100g (2). Plusieurs modifications cellulaires surviennent dans ce contexte. En effet, il existe une défaillance de la pompe à sodium entraînant une augmentation du sodium intracellulaire responsable d'un œdème cytotoxique, une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, et de la concentration extracellulaire de potassium. Il existe également une activation de récepteurs spécifiques du glutamate entraînant une accumulation extracellulaire de glutamate (3). L'augmentation du calcium intracellulaire est responsable de l'activation de multiples systèmes enzymatiques qui vont participer à la dégradation membranaire des cellules et à la formation de radicaux libres à l'origine de dommages mitochondriaux, sur l'ADN et d'apoptose. A l'échelle de la paroi vasculaire, les propriétés anti thrombotiques et anti inflammatoires de la surface endothéliale vont être altérées. Il existe une perte de l'intégrité des jonctions entre les cellules endothéliales et les pieds des astrocytes responsables d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et d'une exposition du facteur tissulaire péri-vasculaire au plasma, à l'origine de la formation de thrombine et de fibrine (4). Ceci est suivi de l'expression de protéines d'adhésion cellulaires entraînant une migration des leucocytes et monocytes, de l'expression de facteurs d'activation plaquettaire, de facteurs de la coagulation, de médiateurs de l'inflammation, ainsi que de l'altération de l'intégrité de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses.

Ainsi, différentes étapes peuvent être décrites après un infarctus cérébral : une première étape correspondant à l'excitotoxicité, une deuxième étape au stress oxydatif, une troisième phase à l'inflammation post-ischémie et une quatrième phase à l'apoptose (5).

2. Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux

En 2015, les AVC étaient la deuxième cause de mortalité et de handicap dans le monde, derrière les cardiopathies ischémiques (6,7). En 2010, 16.9 millions de sujets avaient présenté un premier AVC dans le monde, la prévalence des AVC était de 33 millions, 5.9 millions de patients sont décédés de leur AVC, et 102.2 millions ont gardé un handicap (8). Entre 1990 et 2010, l'incidence globale des AVC avait diminué de 12% dans les pays à haut revenu, et augmenté de 12% dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Cette incidence avait augmenté globalement de 25% dans la tranche d'âge 20 – 64 ans, et le taux de mortalité avait diminué de 25% (8). En France, les AVC sont la première cause de handicap non traumatique de l'adulte, et la troisième cause de mortalité derrière les maladies cardiovasculaires et les cancers¹. Dans le registre de population français Dijonnais débuté en 1985, le taux d'incidence des AVC standardisé par âge et par sexe était de 113.5/100 000/an entre 2000 et 2006, et cette incidence était stable par rapport aux chiffres de la période 1985 – 1999 (9). L'âge de survenue d'un premier AVC avait diminué et était de 71.7 ans pour un homme, et de 75.7 ans pour une femme en 2006, reflétant l'espérance de vie plus élevée des femmes (10). De plus, le taux de mortalité à 28 jours avait chuté de 33% entre 1985 et 2011 (1). Parmi les infarctus cérébraux, entre 2006 et 2011, plus de 25% d'entre eux étaient de mécanisme cardioembolique², 20% de mécanisme athéromateux, 20% étaient liés à la maladie des petites artères cérébrales, 5% étaient liés à un autre mécanisme et 30% étaient de mécanisme indéterminé (1). Le risque de récurrence était globalement de 4% dans le premier mois, 7 à 13% à un an, et il était plus élevé pour les infarctus cérébraux de mécanisme athéromateux. Au-delà d'un an, il a été décrit une diminution de ce risque à 5% par an (12).

Il existe plusieurs facteurs de risque d'infarctus cérébral. Dans l'étude « INTERSTROKE », ayant étudié les facteurs de risque de survenue d'un AVC chez 3000 sujets de 22 pays différents, les principaux facteurs

¹ Prévention et prise en charge des AVC en France, rapport du Ministère de la Santé, 2009

² Classification « Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment » (TOAST) (11)

de risque d'infarctus cérébral étaient l'hypertension artérielle, le tabagisme actif et les causes cardioemboliques avec des odds ratio (OR) > 2 (13). Les autres facteurs de risque étaient un rapport taille sur hanche élevé, l'alimentation, le manque d'activité physique régulière, le diabète, la consommation excessive d'alcool, ainsi que des facteurs génétiques. De plus, la dépression et le stress psychosocial augmentaient le risque d'infarctus cérébral de 1.47 et 1.30 fois, respectivement.

3. Handicap après un accident vasculaire cérébral

Les AVC sont la deuxième cause de démence en France, après la maladie d'Alzheimer³. Dans la méta-analyse de Pendlebury et al. (14), le taux de démence à un an post-AVC était de 12% chez les patients sans trouble cognitif antérieur, 23% chez les patients avec une démence préexistante à l'AVC, et 41% chez les patients avec une démence préexistante et des antécédents d'AVC. Une démence préexistante était diagnostiquée chez 14% des patients admis pour un AVC. De plus, même en l'absence de démence, des troubles dans différents domaines cognitifs peuvent apparaître après un AVC et altérer l'autonomie de la vie quotidienne. Jaillard et al. (15) ont rapporté, chez des patients à la phase précoce d'un AVC et sans séquelle motrice majeure, 87.6% de troubles de la mémoire de travail, 64.4% de troubles des fonctions exécutives et 64.4% de troubles de la mémoire épisodique. L'altération de la mémoire de travail et l'âge étaient prédictifs d'un dysfonctionnement cognitif.

L'existence de troubles thymiques associés peut aggraver le pronostic cognitif. Dans la méta-analyse de Hackett et al. (16), le taux de dépression post-AVC était de 28% à un mois, 33% à un an et 23% à cinq ans. Schöttke et al. (17) ont décrit la présence d'une anxiété post-AVC dans 20% des cas. Un syndrome de stress post-traumatique a été décrit chez 18% des patients (18), et une apathie chez 36% des patients (19).

Ces troubles non moteurs, associés au déficit moteur, participent au handicap fonctionnel. Dans la cohorte de Kotila et al. (20) comprenant 154 sujets ayant survécu à un AVC, 78% étaient retournés à domicile à un an, 68% étaient indépendants dans les activités de la vie quotidienne et 55% avaient pu reprendre leur

³ Prévention et prise en charge des AVC en France, rapport du Ministère de la Santé, 2009

activité professionnelle (taux qui a pu cependant être sous-estimé étant donné l'âge moyen des patients de 61 ans). Outre l'âge et le déficit moteur, les troubles du langage, de la mémoire, des fonctions exécutives et des émotions étaient des facteurs de risque de handicap fonctionnel.

4. Facteurs de risque démographiques et cliniques de dépendance après un accident vasculaire cérébral

Le principal facteur de risque de dépendance à court et long terme d'un AVC est sa sévérité (12). Il a également été décrit qu'un âge élevé, le fait de vivre seul et l'incontinence étaient associés à un moins bon pronostic (12,21), alors que l'absence de handicap antérieur, l'absence de troubles phasiques sévères, de déficit moteur sévère au membre supérieur, et la possibilité de marcher étaient de facteurs d'indépendance à 6 mois. La survenue d'une récurrence d'AVC était associée à un risque de majoration de la dépendance. Parmi les facteurs de risque de récurrence d'AVC à 5 ans, il a été cité, outre l'âge élevé, la présence d'un mécanisme athéromateux avec une sténose artérielle > 50%, des facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés (hypertension artérielle, diabète), la consommation excessive d'alcool, les accidents ischémiques transitoires, la fibrillation auriculaire (12).

Concernant la dépendance liée au handicap cognitif, Pendlebury *et al.* (22) ont rapporté dans une méta-analyse que les facteurs démographiques les plus associés au risque de troubles cognitifs post-AVC étaient l'âge, ainsi que le bas niveau d'éducation (OR 2.5, Intervalle de confiance (IC) 95% 1.8 – 3.4, 11 études), et le sexe féminin (OR 1.3, IC 95% 1.1 – 1.6, 24 études). Parmi les facteurs de risque cardio-vasculaires, la fibrillation auriculaire (OR 2, IC 95% 1.4 – 2.8, 13 études), les antécédents d'AVC (OR 1.9, IC 95% 1.5 – 2.3, 10 études), et le diabète (OR 1.4, IC 95% 1.2 – 1.7, 19 études) étaient les principaux facteurs de risque de démence post-AVC. L'hypertension artérielle, le tabagisme, les antécédents d'accident ischémique transitoire et les cardiopathies ischémiques étaient des facteurs de risque moins marqués.

Sur le plan clinique, la sévérité de l'AVC était un risque de développement de démence, comme la présence de troubles phasiques (OR 3.6, IC 95% 2.1 – 6.1, 7 études) et la récurrence d'AVC (OR 2.3, IC 95% 1.5 – 3.5,

4 études). Certaines complications post-AVC telles que l'incontinence (OR 6.4, IC 95% 4.5 – 9.2, 7 études), la confusion aiguë (OR 2.8, IC 95% 1.5 – 5.3, 2 études), et les épisodes hypoxiques (OR 2.4, IC 95% 1.4 – 4.2, 2 études), ont aussi été rapportées comme étant à risque.

5. Les bases de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique

5.1. Principes de base⁴

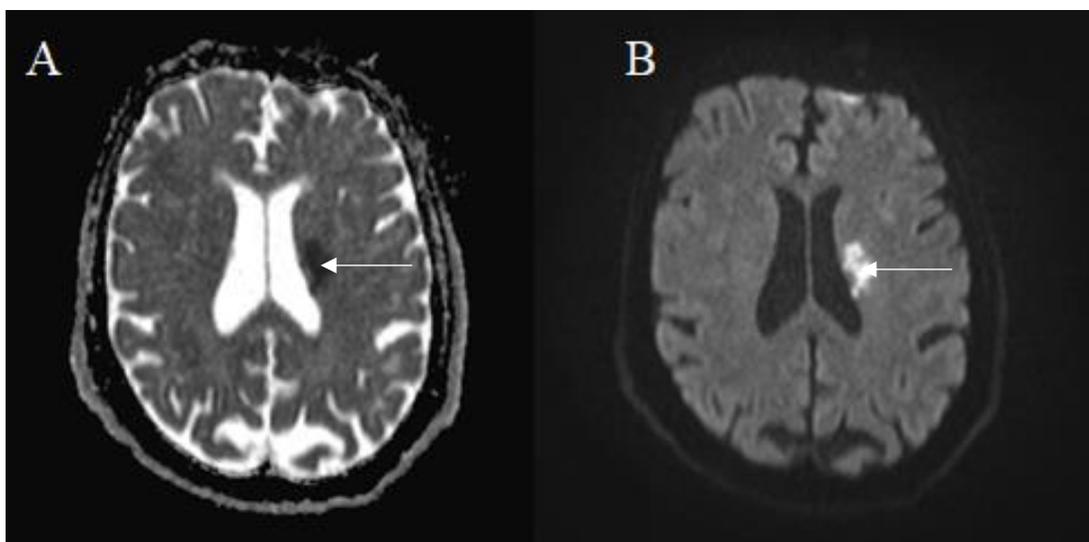
L'utilisation de l'IRM, technique d'imagerie médicale supérieure au scanner, est apparue au début des années 1980. Elle est basée sur les interactions entre les moments magnétiques de certains noyaux (spins) et un champ magnétique statique intense. Les spins sont tout d'abord polarisés selon le champ magnétique présent, et s'alignent de façon parallèle ou anti-parallèle à ce champ magnétique, à une vitesse et une fréquence de précession déterminée. Sous l'impulsion d'une onde radiofréquence, les spins vont être déphasés et passer d'un état stable à un état instable. L'aimantation résultante va basculer d'un angle α avant de revenir vers sa position d'équilibre pendant les temps de relaxation longitudinale T1, et transversale T2. Les spins repassent alors à un état stable et émettent de l'énergie qui sera transformée en un signal enregistré par des antennes réceptrices. Le temps de relaxation longitudinale est aussi dit « spin-réseau » car il est dépendant des mouvements moléculaires et fréquences présents dans son environnement. Le temps de relaxation transversale est dit « spin-spin », car lié à l'interaction d'un spin sur son voisin. Ainsi, chaque tissu a un T1 et T2 qui lui est propre, en fonction de sa composition biochimique. Le signal obtenu va être pondéré par les temps de relaxation T1 et T2 en choisissant des temps d'écho (TE, correspondant au temps entre l'impulsion de radiofréquence et le recueil de l'écho, filtre T2) et de répétition (TR, correspondant au temps nécessaire pour remplir une ligne de l'espace de Fourier, filtre T1) bien déterminés. La constitution de l'espace de Fourier va être générée grâce à l'application de gradients de sélection de coupes, de codage en fréquence (pour différencier chaque colonne du plan), de codage de phase (pour différencier chaque ligne du plan), et de lecture.

⁴ RMN en médecine, module Neuroimagerie, master 2 recherche Neurosciences cliniques, Ranjeva JP, Berry I

5.2. Imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion permet de visualiser les mouvements browniens des molécules d'eau du compartiment extra-cellulaire. Dans la pathologie neurovasculaire, l'imagerie de diffusion permet de voir des lésions ischémiques à un stade précoce, et peut permettre de mesurer le volume de l'infarctus cérébral (23,24). Une paire de gradient de champ magnétique b est appliquée à la séquence, et va entraîner une atténuation du signal par déphasage des spins. Cette atténuation de signal est d'autant plus importante que le gradient b de diffusion est élevé, et est proportionnelle au coefficient apparent de diffusion. A la phase précoce d'un infarctus cérébral, on note une restriction de la diffusion, correspondant à l'œdème cytotoxique, où l'eau reste dans le compartiment intracellulaire avec le sodium. Il existe dans un deuxième temps un afflux d'eau dans le compartiment extracellulaire, lié à l'altération de la paroi vasculaire, et correspondant à l'œdème vasogénique. Après post-traitement des images paramétriques, des images pondérées en diffusion sont obtenues, où le signal est alors inversement proportionnel à la chute du coefficient apparent de diffusion (**Figure 1**).

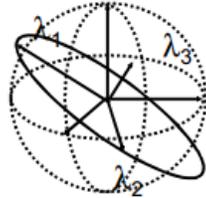
Figure 1. Imagerie de diffusion en phase précoce (A : image paramétrique, coefficient apparent de diffusion, B : image pondérée en diffusion après post-traitement)



5.3. Tenseur de diffusion

La diffusion de l'eau peut être modélisée par un modèle tensoriel, ce qui permet de décrire les propriétés isotropiques des tissus, et plus spécifiquement l'anisotropie de la substance blanche, qui correspond au fait que les déplacements de la molécule d'eau au sein de ce tissu possèdent une direction préférentielle le long des faisceaux de substance blanche. Pour modéliser la direction de la diffusion au sein des voxels selon un modèle tensoriel, il faut acquérir au moins six directions de diffusion. Le tenseur peut être représenté par une matrice symétrique 3 x 3 (**Figure 2**), composée des coefficients de diffusion dans les directions principales x, y, z, et où il existe trois valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). La fraction d'anisotropie (FA) représente le rapport entre la valeur propre la plus intense et la moyenne des valeurs propres. Plus la FA est élevée, plus il existe une direction privilégiée.

Figure 2. Représentation du tenseur de diffusion par une matrice 3 x 3

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$


$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$: Valeurs propres de la matrice D

Chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral, le tenseur de diffusion a été utilisé notamment dans l'analyse de l'intégrité de la substance blanche d'apparence normale, et il a été décrit que l'altération des paramètres du tenseur de diffusion mesurés dans la substance blanche d'apparence normale était associée au pronostic cognitif à un an (25), et au pronostic fonctionnel à 90 jours (26,27).

Il est également possible de déterminer d'autres paramètres tels que la diffusivité moyenne (MD, moyenne des trois valeurs propres), qui permet de quantifier l'amplitude moyenne de mouvements de diffusion ; la

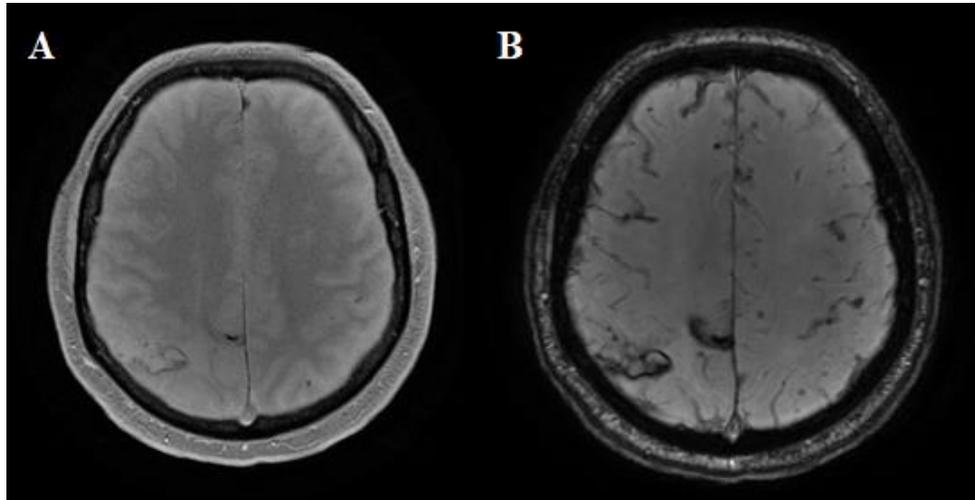
diffusivité axiale (λ_1), sensible à la dégénérescence axonale ; et la diffusivité radiale (moyenne des valeurs propres λ_2 et λ_3), sensible à la démyélinisation et la dégénérescence axonale. Par ailleurs, des algorithmes permettent de faire de la tractographie dont le but est d'exploiter les vecteurs propres de diffusion afin de reconstituer les trajets des fibres de substance blanche. Ainsi, il a été montré que l'intégrité du faisceau cortico-spinal dans l'hémisphère lésé était un facteur prédictif du pronostic moteur à un an d'un AVC (28).

5.4. FLAIR et imagerie de susceptibilité magnétique

Les autres séquences IRM réalisées en routine après un AVC comprennent des séquences « Fluid Attenuated Inversion Recovery » (FLAIR) et des séquences pondérées en T2*, ou de susceptibilité magnétique. Les séquences FLAIR permettent d'évaluer la leucoencéphalopathie, les séquelles d'AVC, et la détection de microinfarctus corticaux cérébraux. Le FLAIR est une séquence pondérée en T2, à TE et TR longs, avec un temps d'inversion correspondant au moment où le T1 du liquide céphalo-rachidien croise le zéro, annulant le signal du liquide céphalo-rachidien.

Les séquences pondérées en T2*, également réalisées en routine, ont des TE et TR courts, ne comportent pas de compensation des hétérogénéités de champ magnétique, et sont sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique. Ainsi, les séquelles hémorragiques peuvent être détectées grâce aux propriétés paramagnétiques des produits de dégradation de l'hémoglobine, tout comme les microbleeds ou les lésions vasculaires à bas débit (telles que les cavernomes, anomalies veineuses de développement). Plus récemment, l'imagerie de susceptibilité magnétique (« Susceptibility-weighted imaging », SWI) a permis d'accentuer les effets de susceptibilité magnétique, résultant en une meilleure visualisation des lésions hémorragiques (**Figure 3**).

Figure 3. Séquelles hémorragiques sous-arachnoïdiennes, sidérose corticale et microbleeds visibles sur des séquences pondérées en T2* (A), et davantage sur des images de susceptibilité magnétique SWI (B)



6. Influence de la lésion sur le pronostic

Outre les facteurs démographiques et cliniques, les facteurs radiologiques ont également une influence sur le pronostic après un infarctus cérébral. La lésion ischémique elle-même joue un rôle dans ce pronostic. En effet, Boers et *al.* (29) ont récemment montré dans un échantillon de 1665 sujets que le volume de la lésion ischémique mesuré à environ 30 heures était un facteur prédictif du pronostic fonctionnel à 3 mois (OR ajusté 0.46, IC 95% 0.39-0.54, $p < .001$). Ce volume était un facteur médiateur partiel de l'effet du type de traitement sur le pronostic, mais n'expliquait que 12% de l'effet du traitement par thrombectomie mécanique sur le pronostic. En utilisant la localisation de la lésion basée sur le score « Alberta Stroke Program Early CT score », il a été décrit que le noyau caudé, la capsule interne, les régions frontales supérieures et précentrales étaient des localisations éloquentes dans la prédiction de la dépendance à 3 mois des infarctus hémisphériques gauches (30,31), alors que pour les infarctus hémisphériques droits, les localisations identifiées comme éloquentes étaient les régions temporales postérieures, et pariétales inférieures et supérieures.

Dans le domaine cognitif, Nys et *al.* (32) ont rapporté dans une cohorte prospective de 168 sujets ayant présenté un premier AVC récent (ischémique ou hémorragique), que le volume de la lésion était associé au dysfonctionnement cognitif, mais cette association ne persistait pas après ajustement sur les facteurs démographiques. Cependant, l'atteinte corticale était un facteur de risque significatif (OR 3.6, IC 95% 1.3 - 9.9) de troubles cognitifs à la phase aiguë, par rapport aux lésions uniquement sous-corticales et sous-tentorielles. Une altération des fonctions exécutives, du langage, de la mémoire verbale et de l'abstraction était plus marquée chez les patients avec une lésion localisée dans l'hémisphère gauche. Dans la cohorte prospective de Tay et *al.* (33), les patients avec des infarctus cérébraux corticaux et sous-corticaux touchant la circulation antérieure (par rapport à ceux touchant la circulation postérieure ou ceux avec un infarctus lacunaire) avaient de moins bonnes performances cognitives globales sur le « Mini Mental State Examination » (MMSE) dans les neuf premiers jours suivant leur AVC. Cette association persistait après ajustement sur l'âge et le nombre d'années d'éducation. De façon concordante avec ces données, Jaillard et *al.* (34) ont rapporté que les infarctus localisés dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, et dans l'hémisphère gauche en interaction avec la dépression, étaient des facteurs prédictifs de dysfonctionnement cognitif à 15 jours de l'AVC (OR 2.96, IC 95% 1.3 - 6.7 et OR 1.09, IC 95% 1.03 - 1.15, respectivement). Sur une plus large cohorte islandaise de 4030 sujets non déments (35), les sujets avec des séquelles radiologiques d'infarctus multiples (corticaux, sous-corticaux ou cérébelleux) avaient de moins bonnes performances sur la vitesse de traitement de l'information, la mémoire et les fonctions exécutives, par rapport à ceux sans lésion radiologique.

Plus précisément, en utilisant une méthode d'analyse d'imagerie à l'échelle du voxel, le « Voxel-based Lesion Symptom Mapping » (VLSM), il a été montré que certaines localisations lésionnelles étaient plus éloquentes dans le pronostic à trois mois d'un infarctus cérébral. Le VLSM est une technique permettant d'évaluer la relation entre un score clinique et une lésion, basée sur une analyse de voxel à voxel. Elle a l'avantage de pouvoir analyser tout le parenchyme cérébral sans regrouper les patients par régions d'intérêt. Elle a également l'avantage de prendre en compte des variables cliniques continues, et pas uniquement binaires (36,37). Ainsi, il a été décrit que les lésions localisées dans le cortex moteur primaire, et entraînant une altération de l'intégrité du faisceau cortico-spinal dans la capsule interne et le centre semi-ovale étaient associées à des déficits moteurs plus sévères (38). Le pronostic fonctionnel global a aussi été associé à des lésions de la capsule interne interrompant le faisceau cortico-spinal, et à des lésions localisées dans l'hémisphère gauche (39,40). La négligence spatiale a elle été associée à des lésions localisées dans le

cortex pariétal postérieur (gyrus supra marginalis, gyrus angulaire, jonction temporo-pariétale) et le cortex frontal (41). Dans les infarctus cérébraux hémisphériques droits, elle a en plus été associée à des lésions dans les régions temporales internes (42). Concernant le pronostic cognitif global, sur un échantillon de 215 patients, les lésions localisées dans les régions fronto-temporales gauches, le thalamus gauche, le noyau lenticulaire gauche, l'amygdale gauche, étaient associées à de moins bonnes performances cognitives globales à trois mois de l'infarctus cérébral (39). Le test cognitif utilisé ici était la « Montreal Cognitive Assessment » (MoCA), test permettant d'évaluer les performances cognitives globales (43,44). La même méthode d'analyse a été reproduite avec chaque sous-score de la MoCA, afin d'évaluer les régions associées à de moins bonnes performances dans chaque domaine cognitif testé par la MoCA (45). Les lésions hémisphériques gauches étaient associées à de moins bonnes performances sur le langage, l'abstraction, et le rappel. Les fonctions visuo-spatiales et exécutives, la dénomination, l'attention et l'orientation étaient associées à des lésions hémisphériques gauches et droites (**Tableau 1**). De façon intéressante, si les résultats VLSM obtenus pour la motricité et la cognition précisent les dogmes classiques de neuroanatomie fonctionnelle, lorsque les analyses ont été réalisées avec des scores mesurant la dépression, l'anxiété et l'apathie, aucune localisation lésionnelle n'était significativement associée à ces scores, alors que le sujet est débattu dans la littérature, certains auteurs ayant rapporté l'importance des régions hémisphériques gauches (46), du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (47), et des noyaux gris centraux (48) dans le développement des troubles thymiques post-AVC.

Tableau 1. Régions cérébrales lésionnelles associées aux sous-scores de la MoCA ($p < 0.01$, false discovery rate, pour 50 voxels contigus)

Sous-scores de la MoCA	Régions cérébrales
Fonctions visuo-spatiales et exécutives	Gyrus frontal inférieur gauche, pars opercularis « Frontal eye field » (FEF) droite Gyrus supra-marginalis droit Putamen droit
Dénomination	Insula gauche Gyrus angulaire gauche Cortex visuel associatif droit
Attention	Cortex moteur primaire gauche Cortex sensitif primaire gauche Cortex préfrontal antérieur gauche Gyrus frontal inférieur gauche, pars opercularis Cortex cingulaire ventral postérieur droit Cortex visuel associatif droit
Langage	Cortex moteur primaire gauche Gyrus angulaire gauche Noyau caudé gauche Gyrus frontal inférieur gauche, pars orbitalis
Abstraction	Gyrus frontal inférieur gauche, pars opercularis Aire temporo-polaire gauche
Rappel	Gyrus parahippocampique gauche Thalamus gauche Cortex visuel associatif gauche Gyrus temporal moyen gauche Cortex préfrontal dorsolatéral gauche Aire temporo-polaire gauche Gyrus frontal inférieur gauche, pars orbitalis
Orientation	Cortex visuel associatif droit Gyrus parahippocampique gauche Hippocampe gauche Cortex préfrontal antérieur droit

7. Rôle du parenchyme cérébral non infarci dans la récupération post-accident vasculaire cérébral

7.1. Plasticité cérébrale

Les deux principales hypothèses physiopathologiques de la récupération après un AVC reposent sur les concepts de rétablissement par levée des influences inhibitrices GABAergiques secondaires à la lésion, et de suppléance par les régions cortico-sous-corticales saines (théorie de la vicariance).

Les modifications synaptiques, les lésions axonales et la désafférentation survenant après un AVC peuvent entraîner de nouveaux patterns d'activation cérébrale à proximité de la lésion, mais aussi à distance par le phénomène de diaschisis (49–51). Il existe différents types de diaschisis : le diaschisis de repos où le métabolisme cérébral est diminué dans une région focalisée à distance de la lésion, le diaschisis fonctionnel et dynamique lorsque ce métabolisme est diminué à la suite de stimulations et de contextes sensorielles particuliers, le diaschisis responsable de modifications dans les connexions d'un réseau neuronal, et le diaschisis entraînant des modifications dans le connectome (49). Pour illustrer ce diaschisis, Bonilha et *al.* (52) ont rapporté, en analysant la connectivité par tractographie (comparaison du nombre de fibres de substance blanche entre les hémisphères lésés et non lésés), une réduction importante des principaux faisceaux de substance blanche à proximité de la lésion ischémique localisée dans l'hémisphère gauche, mais également plus à distance dans la région temporale médiale, le lobe occipital, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral. L'importance des lésions du cingulum, faisceau de fibres de substance blanche reliant le gyrus cingulaire aux structures pariétales et temporales internes, était corrélée aux performances de répétitions. Ainsi, des symptômes non directement liés à la lésion peuvent apparaître.

Si une diminution de l'activité cérébrale a été rapportée dans les jours suivants un AVC (53), il existe par la suite des modifications des patterns d'activité dans les hémisphères homo et controlatéraux à l'AVC, pouvant varier selon la récupération clinique. En effet, il a été rapporté, dans les semaines suivant un AVC, une augmentation de l'activité cérébrale métabolique dans les hémisphères cérébraux lésés et non lésés, suivie d'une diminution de cette activité, corrélée négativement à la récupération clinique (54). Ward et *al.* (54), ont analysé les variations de l'activité cérébrale par IRM fonctionnelle chez huit patients ayant

présenté un AVC avec des séquelles motrices, au cours d'une tâche motrice. A la phase subaiguë, une hyperactivation des cortex sensori-moteurs bilatéraux avait été observée, ainsi qu'une hyperactivation ipsilatérale à la lésion des cortex prémoteur, temporal, cingulaire, pariétal, de l'aire motrice supplémentaire et du cervelet. Ce recrutement d'aires cérébrales non motrices était plus marqué chez les sujets avec un déficit plus sévère, et suggérait une suppléance des aires cérébrales saines. De plus, Rehme et *al.* (53) ont décrit que cette hyperactivité dans les régions motrices, post-centrales, pré-motrices, frontales et pariétales dans les deux premières semaines suivant l'AVC, était associée à une meilleure récupération motrice. Dans les mois suivants, une diminution de l'activité cérébrale observée dans les régions motrices primaires, les cortex prémoteurs, cingulaires, pariétaux, préfrontaux, l'aire motrice supplémentaire, le cervelet, les lobes temporaux et occipitaux, ainsi que le thalamus et les noyaux gris centraux était décrite. Cette restitution de l'activité cérébrale était principalement observée chez les patients avec une bonne récupération. En effet, si l'activation de régions cérébrales diffuses participe à la récupération dans un premier temps, comme phénomène de compensation, la persistance d'une hyperactivation cérébrale bi-hémisphérique dans les mois suivants un AVC a été associée à un moins bon pronostic moteur. Cette hyperactivation pourrait être la conséquence d'un défaut d'inhibition trans-calleuse. En effet, Wang et *al.* (55), ont rapporté chez 18 sujets ayant présenté un infarctus cérébral sous-cortical avec séquelles motrices, que des fractions d'anisotropie basses dans les parties moyenne et postérieure du corps calleux étaient associées à un moins bon pronostic moteur et à un index de latéralité bas, correspondant à une activation bilatérale des hémisphères lésés et non lésés lors d'une tâche motrice. Ces résultats étaient indépendants de l'âge du patient et de l'ancienneté de l'AVC (en moyenne à 29.4 semaines). Par ailleurs, une élévation de la diffusivité perpendiculaire (ou radiale, reflétant la destruction de la myéline) et une diminution de la diffusivité parallèle (ou axiale, reflétant une altération axonale) était décrite dans le corps calleux. Ainsi, des anomalies microstructurales responsables d'une altération de l'inhibition trans-calleuse inter hémisphérique, pourraient entraîner la persistance d'une hyperactivation inappropriée de l'hémisphère non lésé, limitant la récupération clinique.

7.2. Concepts de la réserve cérébrale et cognitive

Certains patients pourraient présenter une meilleure résistance à un AVC en raison d'une « réserve cognitive » plus importante. Ce concept a été défini par Stern (56) afin d'expliquer la variabilité de l'intensité du trouble cognitif observé à niveau de lésions cérébrales équivalentes chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette réserve cognitive rendrait compte de la capacité du cerveau à faire face

aux lésions. Cette capacité dépendrait à la fois de propriétés fonctionnelles et structurelles cérébrales. Elle est liée au niveau intellectuel et éducationnel, ainsi qu'aux activités sociales, de loisirs et aux activités physiques, c'est pourquoi le niveau d'éducation est souvent utilisé comme proxy de la capacité de réserve. Elle aurait un rôle protecteur dans le vieillissement non pathologique, permettant une meilleure résistance aux modifications structurales liées à l'âge, et un rôle compensateur dans les pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Selon la méta-analyse de Meng *et al.* (57), le niveau éducationnel serait un facteur protecteur de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire en termes de prévalence et d'incidence. Dans l'étude PAQUID (58), où 442 sujets ont été suivis pendant 20 ans, les premiers troubles cognitifs chez les sujets avec un haut niveau d'éducation avaient été identifiés 15 à 16 ans avant l'apparition de la démence mais sans retentissement sur l'autonomie. Chez les sujets avec un niveau d'éducation plus bas, les premiers troubles avaient été identifiés 7 ans avant la démence, et déjà avec un retentissement fonctionnel, suggérant un effet compensateur du niveau d'éducation. De plus, Murray *et al.* (59) ont souligné l'importance de l'impact du niveau d'éducation sur les performances cognitives de sujets âgés non déments (coefficient de régression à +0.23) par rapport à celui de la leucoencéphalopathie et de l'atrophie hippocampique (coefficients de régression à -0.14 et -0.2, respectivement), suggérant que la réserve cognitive pourrait minimiser l'influence de la pathologie cérébrovasculaire et neurodégénérative sur les performances cognitives. Concernant les patients avec une pathologie cérébrovasculaire plus spécifiquement, Dufouil *et al.* (60) ont décrit que la sévérité de la leucoencéphalopathie était associée à de moins bonnes performances cognitives chez les patients avec un bas niveau éducationnel mais pas chez ceux ayant un niveau éducationnel plus élevé. De plus, il a été décrit chez des sujets sains âgés en moyenne de 65 ans, que la réserve cognitive évaluée au travers du nombre d'années d'études était associée à une meilleure connectivité fonctionnelle au repos dans un large réseau cérébral, témoignant de meilleures capacités d'intégration et de communication entre les régions cérébrales (61).

Ainsi, pour une même charge de lésions neurodégénératives et/ou vasculaires, un patient avec une faible réserve cognitive pourrait être plus vulnérable qu'un patient avec une plus grande réserve cognitive, au développement de troubles cognitifs après un infarctus cérébral, ce dernier jouant un rôle de « trigger ».

Si la réserve cognitive semble être un élément important dans le pronostic cognitif après un AVC, la réserve cérébrale semble également avoir un rôle. Contrairement à la réserve cognitive, la réserve cérébrale est un modèle plus passif et quantitatif basé sur le nombre de neurones, cellules gliales et synapses disponibles (62). Le lien entre réserve cérébrale et niveau éducationnel est connu. En effet, Foubert-Samier et *al.* (63) ont décrit que le niveau d'éducation était corrélé positivement au volume cérébral, incluant la substance grise et la substance blanche, chez 331 sujets non déments, quelque soit l'âge et le sexe. Les régions corticales les plus éloquentes comprenaient les régions temporo-pariétales principalement gauches et frontales bilatérales.

7.3. Concept de la fragilité cognitive

Le concept de fragilité a été défini afin de détecter les sujets âgés à risque de devenir dépendant. Il comprend au moins trois des cinq critères suivants : perte de poids non intentionnelle, sensation de fatigue rapportée par le sujet, diminution de la force de préhension, ralentissement de la vitesse de marche, et diminution des activités physiques (64). Plus récemment, la fragilité cognitive a été définie, par consensus, par l'association chez le sujet âgé, d'une fragilité physique et d'une altération cognitive, ainsi que par l'absence de démence (65) et de pathologie neurologique concomitante. L'altération cognitive peut être réversible et il existe différents symptômes de fragilité physique ayant une organisation hiérarchique, allant de la fatigue, au ralentissement de la vitesse de marche, à la réduction des activités, à la perte de poids involontaire, jusqu'à l'épuisement. Le stade de « pré-fragilité » est utilisé lorsque tous les symptômes définissant l'état de fragilité cognitive ne sont pas réunis. La fragilité cognitive serait un marqueur d'une plus grande vulnérabilité à la démence et au handicap, notamment après un stress de l'organisme. Dans la cohorte chinoise de Feng et *al.* (66), composée de 1575 sujets âgés non déments suivis sur une durée de trois ans, ceux avec une fragilité cognitive avaient un risque six fois plus important de développer des troubles cognitifs légers ou une démence. Dans les pays européens, une aggravation vers la fragilité a été rapportée chez 22% des sujets après deux ans de suivi, dont près de 70% de passage de l'état non fragile à l'état pré-fragile (67). Dans un contexte d'hospitalisation, Eeles et *al.* (68) ont montré que la fragilité était associée au delirium et à une mortalité plus élevée. Les facteurs de risque de fragilité rapportés comprennent des facteurs démographiques comme les femmes âgées de plus de 65 ans, le niveau d'éducation (67), les facteurs de risque cardiovasculaires, ainsi que des facteurs nutritionnels et hormonaux (69). A l'échelle cellulaire, il a été décrit des anomalies de signalisation cellulaire responsables de dommages de l'ADN, d'altération de l'homéostasie protéique, du fonctionnement mitochondrial, de la production d'énergie,

d'inflammation et d'apoptose aberrante (69). A l'échelle histopathologique, les lésions de maladie d'Alzheimer, les infarctus macroscopiques et la perte de neurones de la substance noire ont été associés à la progression de la fragilité cognitive chez 828 participants des études « Religious Orders Study » et « Rush Memory and Aging Project » (70).

Ceci suggère que les patients fragiles auraient une accumulation de lésions neurodégénératives, vasculaires et de dégénérescence dopaminergique qui pourrait se traduire radiologiquement par des variations de la trophicité cérébrale et de la leucoencéphalopathie. Les marqueurs d'imagerie cérébrale ne sont pas pris en compte dans la définition de la fragilité cognitive mais il est probable que de tels marqueurs précèdent le stade de fragilité et soient associés à une plus grande vulnérabilité de la transition vers la fragilité après un stress comme un infarctus cérébral.

Hypothèses et objectifs

Nous faisons l'hypothèse que l'état du parenchyme cérébral épargné par l'infarctus ou l'état du parenchyme cérébral sur lequel survient un infarctus cérébral, aurait une influence sur le pronostic clinique à un an. La réalisation d'une IRM cérébrale précocement après l'infarctus cérébral permettrait d'avoir une évaluation de caractéristiques parenchymateuses reflétant l'état du parenchyme antérieur à l'infarctus.

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer avec des outils objectifs, l'influence de biomarqueurs radiologiques du parenchyme épargné par l'infarctus cérébral sur la récupération. Les mesures de la récupération ont concerné principalement le domaine cognitif, mais les domaines thymiques, moteurs et le pronostic fonctionnel plus global ont aussi été abordés. Quatre biomarqueurs ont été évalués dans quatre chapitres différents :

- 1/ le volume cortical,
- 2/ la substance blanche d'apparence normale (SBAN),
- 3/ les microinfarctus cérébraux (MIC) corticaux,
- 4/ les biomarqueurs de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC).

Ces biomarqueurs ont été sélectionnés soit du fait de leur association connue avec le pronostic post-infarctus cérébral, dans le but de confirmer des résultats rapportés dans la littérature avec une amélioration de la méthodologie (pour le volume cortical), soit du fait d'associations rapportées avec le pronostic dans d'autres populations (de sujets âgés sains, de pathologies neurodégénératives, d'hémorragies intracérébrales).

Matériels et méthodes : étude « Brain Before Stroke »

1. Sujets

Les sujets ont été recrutés de façon prospective au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux dans le cadre de l'étude « Brain Before Stroke ». Cette étude est un protocole de recherche biomédicale dont l'objectif est d'évaluer l'influence de biomarqueurs radiologiques extérieurs à l'infarctus cérébral sur le pronostic. Le protocole a été validé par un comité d'éthique régional (accord Comité de protection des personnes 2012/19 2012-A00190-43) et tous les patients ou leur représentant légal ont signé un consentement pour participer à l'étude.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un infarctus cérébral supra-tentorial chez des sujets âgés de 18 ans ou plus, avec un score « National Institute of Health Stroke Score » (NIHSS, Annexe 1) compris entre 1 et 25 dans les 24-72 heures suivant le début des symptômes. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'un handicap antérieur à l'AVC lié à une pathologie neurologique et responsable d'un score modifié de Rankin (mRS) ≥ 1 , une incapacité à réaliser les tests cognitifs et/ou l'IRM cérébrale en rapport avec une aphasie, un déficit moteur ou des troubles visuels, des antécédents de troubles cognitifs sévères ou troubles psychiatriques répondant aux critères de l'axe 1 du DSM-IV (schizophrénie, suicide, trouble anxieux, trouble addictif), une contre-indication à l'IRM, une maladie chronique compromettant le suivi du sujet à un an, un état d'agitation, de coma, une situation d'urgence, la grossesse et l'allaitement, les patients sous protection de justice.

3. Evaluation clinique

Les données démographiques incluant le niveau d'éducation et les facteurs de risque cardiovasculaires (antécédent d'hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme actif) ont été recueillies. Une évaluation clinique a été réalisée entre 24 et 72 heures suivant le début des symptômes (M0), à trois mois (M3) et à un an (M12), au cours d'une consultation médicale hospitalière. La sévérité clinique a été estimée par le NIHSS. Un « Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly » (IQCODE, Annexe 2) a été réalisé à la recherche de troubles cognitifs antérieurs à l'infarctus (71). L'évaluation cognitive a consisté en la réalisation d'une « Montreal Cognitive Assessment » (MoCA, Annexe 3) pour l'évaluation de la cognition globale (44), avec une version différente aux trois temps d'évaluation afin de limiter l'effet d'apprentissage ; un test d'Isaacs (Annexe 4) pour l'évaluation des fonctions exécutives, consistant à dénommer un maximum de mots dans quatre catégories sémantiques différentes en 15 secondes pour chaque catégorie (72) ; un test de barrage de Zazzo (73) consistant à barrer des cibles réparties au hasard parmi huit lignes de distracteurs (Annexe 5). Le temps d'exécution de la tâche et le nombre d'erreurs ont été recueillis, pour tester la vitesse de traitement de l'information et les fonctions attentionnelles. L'humeur a été évaluée en utilisant l'échelle « Hospital Anxiety and Depression scale » (HAD, Annexe 6) à M0, M3 et M12 (74). L'équilibre a été évalué par un test de marche de 10 mètres (75), consistant à demander au sujet de marcher d'un pas normal à sa vitesse habituelle sur deux sessions (Annexe 7). La moyenne des deux temps mesurés pour marcher une distance de 10 mètres a été recueillie. Contrairement à la MoCA et au test de d'Isaacs, où des scores élevés signifiaient de meilleures performances, des scores élevés pour le Zazzo, l'HAD et le test de marche signifiaient de moins bonnes performances. Le handicap fonctionnel a été évalué à M3 et M12 par le mRS (Annexe 8), l'autonomie étant définie par un mRS ≤ 2 .

4. Protocole d'imagerie

Une IRM cérébrale multimodale 3 Tesla a été réalisée (General Electric Medical Systems Discovery MR750W, Milwaukee, WI) à M0. Les séquences suivantes ont été utilisées dans les chapitres qui vont suivre :

- « 3D T1-weighted imaging » (T1-wi) : temps d'écho (TE) / temps de répétition (TR) / temps d'inversion (TI) 3.3/8.6/450 ms, angle de bascule 12°, champ de vue 24 x 24 cm², matrice 256 x 256, résolution spatiale 0.9 x 0.9 x 1 ;
- FLAIR : TE/TR/TI 142.8/9000/2358 ms, champ de vue 24 x 24 cm², matrice 288 x 224 ;
- « Diffusion-weighted imaging » (DWI) : TE/TR 82/9000 ms, champs de vue 24 x 24 cm², matrice 128 x 128, épaisseur de coupes 4 mm, écart inter-coupes 0.5 mm) ;
- « Diffusion tensor imaging » (DTI) : TE/TR 105/15000 ms, champ de vue 24 x 21.6 cm², matrice 160 x 160, 16 directions, $b = 1000 \text{ s/mm}^2$;
- SWI : TE/TR 24.3/56 ms, angle de bascule 15°, champ de vue 22 x 22 cm², matrice 320 x 224.

La description du traitement de l'imagerie sera détaillée dans les quatre chapitres qui vont suivre.

Chapitre 1

Le volume cortical :

un biomarqueur indépendant de vulnérabilité

cognitive après un infarctus cérébral

1. Introduction

Les AVC sont une source majeure de troubles cognitifs avec une prévalence de démence à un an estimée à 12% (76). Chez certains patients, ces troubles cognitifs peuvent être observés dès la phase aiguë et pourraient être la conséquence de troubles cognitifs préexistants, ou d'un dysfonctionnement cognitif transitoire (77,78), pouvant signer la première étape d'un déclin cognitif plus durable. Le risque de développer des troubles cognitifs après un AVC a été associé à la présence de modifications structurales parenchymateuses situées à l'extérieur de l'AVC, comme l'étendue des hypersignaux de la substance blanche (HSB ; 79,80), et le volume cérébral, qui peut rendre compte des phénomènes d'atrophie cérébrale. Le volume cortical, plus spécifiquement, est un biomarqueur d'intérêt car il est habituellement le reflet d'une pathologie neurodégénérative sous-jacente, qui pourrait majorer le risque de développer des troubles cognitifs après un AVC. Il a été rapporté une association entre l'atrophie cérébrale globale (81,82), ou focale principalement dans le lobe temporal interne (83) et la survenue de troubles cognitifs après un infarctus cérébral, mais la plupart des études ont des faiblesses méthodologiques comme l'évaluation qualitative de l'atrophie par simple inspection visuelle, et l'utilisation d'images réalisées sur scanner (84,85).

1.1. Atrophie cérébrale et pronostic cognitif post-AVC : revue de la littérature

La démence post-AVC a été associée à l'atrophie cérébrale globale avec un OR à 2.6 (IC 95% 1.1 - 6.3) dans la méta-analyse de Pendlebury *et al.* (22), et à l'atrophie temporale interne avec un OR à 2.7 (IC 95% 1.8 - 4.2).

1.1.1. Atrophie cérébrale globale

L'impact de l'atrophie cérébrale globale sur les fonctions cognitives après un AVC a été rapporté par plusieurs auteurs (22,81,82). Dans l'étude « Second Manifestations of ARterial disease-MR study » (SMART-MR ; 81) comprenant 20% de patients avec une maladie cérébrovasculaire sur 605 participants, une association a été décrite entre l'atrophie cérébrale globale, corticale et sous-corticale, et l'altération des fonctions exécutives. Cette association était renforcée s'il existait un infarctus cérébral. Schmidt *et al.* (82) ont aussi réalisé une évaluation quantitative de l'atrophie cérébrale chez des volontaires sains âgés, mais

leur population comprenait 8% de sujets pour lesquels des infarctus silencieux avaient été identifiés. Dans leur analyse multivariée, l'évolution de l'atrophie cérébrale à trois et six ans de suivi était un facteur prédictif de troubles cognitifs dans les domaines de la mémoire, des fonctions visuo-constructives, de l'attention et de la vitesse de traitement. Dans ce même modèle, l'évolution de la charge des hypersignaux de la substance blanche n'était pas prédictive des troubles cognitifs, et la présence d'infarctus silencieux à la phase initiale n'avait également pas d'influence sur le déclin cognitif. Dans le contexte plus spécifique du post-AVC, la plupart des études qui se sont intéressées à la relation entre atrophie et cognition présentent des faiblesses méthodologiques avec des évaluations visuelles de l'atrophie, ou réalisées sur scanner. Des relations entre l'atrophie et les troubles cognitifs ont tout de même été décrites. Par exemple, dans la cohorte de Pohjasvaara et *al.* (84) comprenant 337 sujets à trois mois d'un infarctus cérébral, l'atrophie cérébrale sous-corticale et temporale interne évaluée visuellement, était significativement plus fréquente chez les patients avec démence. Dans la cohorte chinoise de Tang et *al.* (85), l'atrophie cérébrale globale évaluée sur scanner, était un facteur prédictif de démence à trois mois d'un AVC. Néanmoins, la sévérité clinique de l'AVC et l'état cognitif antérieur étaient des déterminants plus forts de l'apparition d'une démence à trois mois.

En mesurant l'épaisseur corticale, Tuladhar et *al.* (86) ont analysé la relation entre atrophie corticale et cognition chez des sujets âgés non déments avec une maladie cérébrovasculaire. Une épaisseur corticale plus basse, principalement dans les régions fronto-temporales, étaient associée à de moins bonnes performances cognitives globales, et plus spécifiquement en vitesse de traitement, flexibilité, fluence verbale et attention. Il avait par ailleurs été suggéré que l'épaisseur corticale était un facteur médiateur de l'association entre les HSB et les performances cognitives.

1.1.2. Atrophie temporale interne

Les résultats des séries autopsiques sont en faveur d'une participation de l'atrophie temporale interne (ATI) dans la survenue de troubles cognitifs post-AVC. Dans la série de Gemmell et *al.* (87), il existait une réduction significative du volume neuronal des régions CA (Corne d'Ammon) 1 et CA2 hippocampiques chez les patients avec démence post-infarctus cérébral par rapport à ceux sans démence post-infarctus cérébral. La densité neuronale n'était cependant pas différente entre ces deux groupes. Ces réductions de volume neuronal étaient aussi retrouvées chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer ou une démence

mixte. Au niveau du cortex entorhinal, le volume neuronal était diminué dans les groupes maladie d'Alzheimer et démence mixte. Ces résultats suggèrent que l'atrophie neuronale temporale interne aurait une influence, non seulement dans l'apparition des troubles cognitifs liés à des pathologies neurodégénératives, mais aussi dans l'apparition des troubles cognitifs après un infarctus cérébral. Ces résultats suggèrent également que certaines régions du lobe temporal interne seraient plus impliquées que d'autres dans la survenue de ces troubles.

Les résultats des études ayant évalué la relation entre ATI et cognition par imagerie sont concordants avec ces séries autopsiques. La présence d'une ATI a été rapportée chez 43 à 62% des patients ayant présenté un AVC (88–91). Cependant, comme pour l'atrophie cérébrale globale, ces études sont hétérogènes à plusieurs niveaux : le profil cognitif des patients (avec et sans troubles cognitifs antérieurs à l'AVC), le type d'AVC (infarctus cérébral, accident ischémique transitoire et hémorragie intracérébrale), le délai entre la survenue de l'AVC et l'évaluation de l'ATI (de la phase aiguë à trois ans post-AVC, ou plus), et surtout la méthode d'évaluation de l'ATI (scanner cérébral ou IRM). Par ailleurs, toutes ces analyses étaient basées sur des échelles visuelles. Malgré cette hétérogénéité, l'ATI a été associée à la présence de troubles cognitifs antérieurs à l'AVC, suggérant une participation neurodégénérative au développement des troubles cognitifs post-AVC (90). Chez des patients sans troubles cognitifs antérieurs, le lien entre l'ATI et les troubles cognitifs post-AVC est plus incertain mais certaines études ont décrit une association entre ATI et troubles cognitifs post-AVC indépendamment du volume de l'AVC (77,88,91). Concernant les domaines cognitifs touchés, parmi les données de la littérature où l'ATI a été évaluée visuellement sur IRM cérébrale chez des sujets sans démence connue, Firbank et *al.* (83) ont décrit que l'ATI, ainsi que le bilan neuropsychologique initial étaient associés au déficit mnésique à 2 ans post-infarctus cérébral chez 79 patients âgés de plus de 75 ans. Sur de plus larges échantillons, il a été montré que l'ATI était associée aux troubles de la mémoire, des fonctions visuo-spatiales, de la vitesse de traitement et de la dénomination après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (88,91).

1.2. Hypersignaux de la substance blanche et pronostic cognitif post-AVC : revue de la littérature

Quelques études ont décrit une absence de rôle prédictif des HSB dans l'apparition des troubles cognitifs post-AVC (83,92). Cependant, la plupart des études sur le sujet sont en faveur d'une association entre les HSB et le pronostic cognitif post-AVC, et Pendlebury *et al.* (22) ont rapporté dans une méta-analyse que la sévérité des HSB était associée au risque de démence post-AVC avec un OR à 2.5 (IC 95% 1.9 - 3.4). Les HSB correspondent en histopathologie à des pertes de fibres, de la démyélinisation, de la gliose, de microinfarctus, associés à de l'artériolosclérose et de l'œdème lié à l'altération de la barrière hémato-encéphalique (93). Les études évaluant son rôle dans l'apparition de troubles cognitifs spécifiquement après un infarctus cérébral sont moins nombreuses et comportent essentiellement des évaluations visuelles. Dans l'étude prospective de Chaudhari *et al.* (94), une association entre HSB et démence vasculaire à six mois de l'AVC a été décrite mais la population comprenait à la fois des infarctus cérébraux et des hémorragies intracérébrales, et les données d'atrophie cérébrale n'avaient pas été prises en compte. Dans de plus larges cohortes, telle que l'étude « Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study » (PROGRESS : dont l'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité d'une bithérapie *versus* monothérapie antihypertensive sur le pronostic cérébrovasculaire ; 79), il a été rapporté une association entre la sévérité et la progression des HSB et le déclin cognitif chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire dans les cinq ans, mais ici aussi la population était hétérogène et les résultats non ajustés à l'atrophie. Dans la « Leukoaraiosis and Disability study » (LADIS ; 95), une association entre la sévérité des lésions de substance blanche et la détérioration des performances cognitives a été décrite chez plus de 600 sujets, indépendamment de l'atrophie temporale interne, mais les sujets avec des antécédents d'infarctus cérébraux non lacunaires avaient été exclus.

1.3. Objectif

L'objectif de ce travail était d'évaluer la relation entre le volume cortical mesuré quantitativement sur une IRM cérébrale réalisée précocement après un infarctus cérébral et la vulnérabilité cognitive, indépendamment du volume des HSB et de l'infarctus cérébral, dans une population de patients sans démence préexistante.

2. Matériels et méthodes

2.1. Evaluation clinique

Les scores cognitifs et thymiques mesurées aux trois temps d'évaluation (M0, M3 et M12) ont été utilisés : MoCA, test d'Isaacs, test de barrage de Zazzo, HAD, ainsi que l'IQCODE. Le handicap fonctionnel a été évalué à M3 et M12 par le mRS.

2.2. Analyse de l'imagerie

Les séquences suivantes ont été utilisées dans ce chapitre : T1-wi, FLAIR et DWI. Dans un premier temps, des masques d'infarctus ont été générés par segmentation semi-automatique et correction manuelle sur les séquences DWI, en utilisant le logiciel 3D Slicer 4.3.1 software (<http://www.slicer.org> ; 96). Dans un deuxième temps, les inhomogénéités de champ magnétique ont été corrigées sur les séquences T1-wi, FLAIR et DWI en utilisant le logiciel « Advanced Normalization Tools » (97), et les séquences FLAIR et DWI ont été recalées sur les T1-wi. Les matrices de transformation obtenues pour la DWI ont été utilisées pour recaler les masques d'infarctus sur les T1-wi.

Les HSB ont ensuite été délimités en utilisant l'outil « Lesion Segmentation Tool », version 2.0.14 disponible pour « Statistical Parametric Mapping » (SPM) 12 (98), à partir des séquences T1-wi et FLAIR. Une extraction des volumes des HSB a été réalisée à partir de ces masques d'HSB. Puis, les images T1-wi et FLAIR ont été utilisées pour générer des cartes des différentes classes tissulaires (substance grise, substance blanche, et liquide céphalo-rachidien) pour chacun des sujets selon un protocole de segmentation basé sur l'intensité du voxel (« Voxel-based morphometry », VBM, SPM 12 disponible sous MATLAB R2012b ; 99). Les infarctus cérébraux et les HSB ont été attribués à une quatrième classe tissulaire, résultant de l'addition des masques d'infarctus et des HSB. Les volumes de ces quatre classes tissulaires ont été additionnés pour obtenir le volume total intracrânien (VTI). Les cartes de substance grise modulées normalisées ont été lissées à 8 mm avant l'analyse statistique pour assurer la distribution Gaussienne des données. Après les analyses statistiques, les régions d'intérêt ont été identifiées en utilisant l'outil « Automated Anatomical Labeling » de SPM (100).

2.3. Analyses statistiques

2.3.1. Analyses des changements des scores cognitifs sur la durée du suivi

Afin d'explorer l'évolution longitudinale des scores cognitifs sur l'année de suivi, des pentes d'évolution ont été calculées pour chaque score en utilisant des modèles mixtes généralisés à pentes aléatoires estimés par la méthode du maximum de vraisemblance restreint (101). Les modèles ont été construits en utilisant le package « lmerTest » du logiciel R. Ils ont été validés par une inspection visuelle des résidus et de la distribution des pentes aléatoires qui se rapprochaient d'une distribution normale. Les pentes ont été extraites grâce à la fonction « ranef ». L'évolution du profil cognitif des patients a été analysée en distinguant deux groupes de patients basés sur la positivité ou négativité de la direction de leurs pentes pour chaque score cognitif. Les données démographiques, cliniques, et radiologiques ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test du Chi² pour les variables catégorielles, ou un test de Wilcoxon à deux échantillons non appariés, ou un t-test de Student indépendant après vérification de la normalité par un test de Shapiro-wilk. Les changements des scores cognitifs et thymiques entre les différents temps d'évaluation ont été comparés en utilisant le test de la somme des rangs de Friedman pour des mesures répétées.

2.3.2. Analyses de l'impact des volumes de substance grise sur le pronostic cognitif

L'impact des volumes globaux de substance grise sur les changements des performances cognitives entre M0 et M12 dans l'ensemble de la population a été évalué par le biais de modèles mixtes généralisés. Des analyses univariées ont d'abord été faites en prenant chaque score cognitif comme variable dépendante (c'est-à-dire la MoCA, le test d'Isaacs, le temps d'exécution du test de Zazzo et le nombre d'erreurs), et comme variables indépendantes, les biomarqueurs radiologiques (volumes de substance grise, d'infarctus, des HSB corrigés du VTI, localisation corticale de l'infarctus), les facteurs démographiques et cliniques (âge, sexe, niveau d'éducation, facteurs de risque cardiovasculaires, mRS à M12 et changements des scores HAD). Des analyses multivariées avec les modèles mixtes ont ensuite été effectuées avec toutes les variables significatives ($p < 0.05$) des modèles univariés. Afin d'évaluer l'impact respectif des volumes de substance grise globale, d'infarctus, et des HSB sur les changements des scores cognitifs, des modèles radiologiques ont d'abord été construits avec uniquement ces biomarqueurs radiologiques en prédicteurs. Des modèles clinico-radiologiques ont ensuite été construits en ajustant les précédents modèles sur les facteurs démographiques et cliniques. Les modèles ont été validés après vérification de la normalité des

résidus et des pentes aléatoires sur des histogrammes. Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel R version 3.2.4. La significativité statistique a été fixée à $p < 0.05$ pour tous les tests.

2.3.3. Analyses basées sur les voxels

La relation entre les volumes de substance grise à l'échelle du voxel et l'évolution des scores cognitifs sur l'année de suivi a été analysée par des régressions multiples sous SPM 12, avec les pentes des scores en covariables, corrigées de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, du mRS à M12 et du VTI. Les infarctus cérébraux et les HSB ayant été segmentés dans des classes tissulaires différentes, ils n'ont pas été ajoutés en covariables. Une valeur de $p < 0.05$ après comparaisons multiples (« family-wise error rate ») pour 100 voxels contigus a été considérée statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Evolution des performances cognitives pendant le suivi

Deux cent quarante-huit patients ont été inclus dans les analyses (âge moyen 65 ans \pm écart-type, ET 14 ; 66% d'hommes, **Figure 4**). Les caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques de la population sont présentées dans le **Tableau 2**.

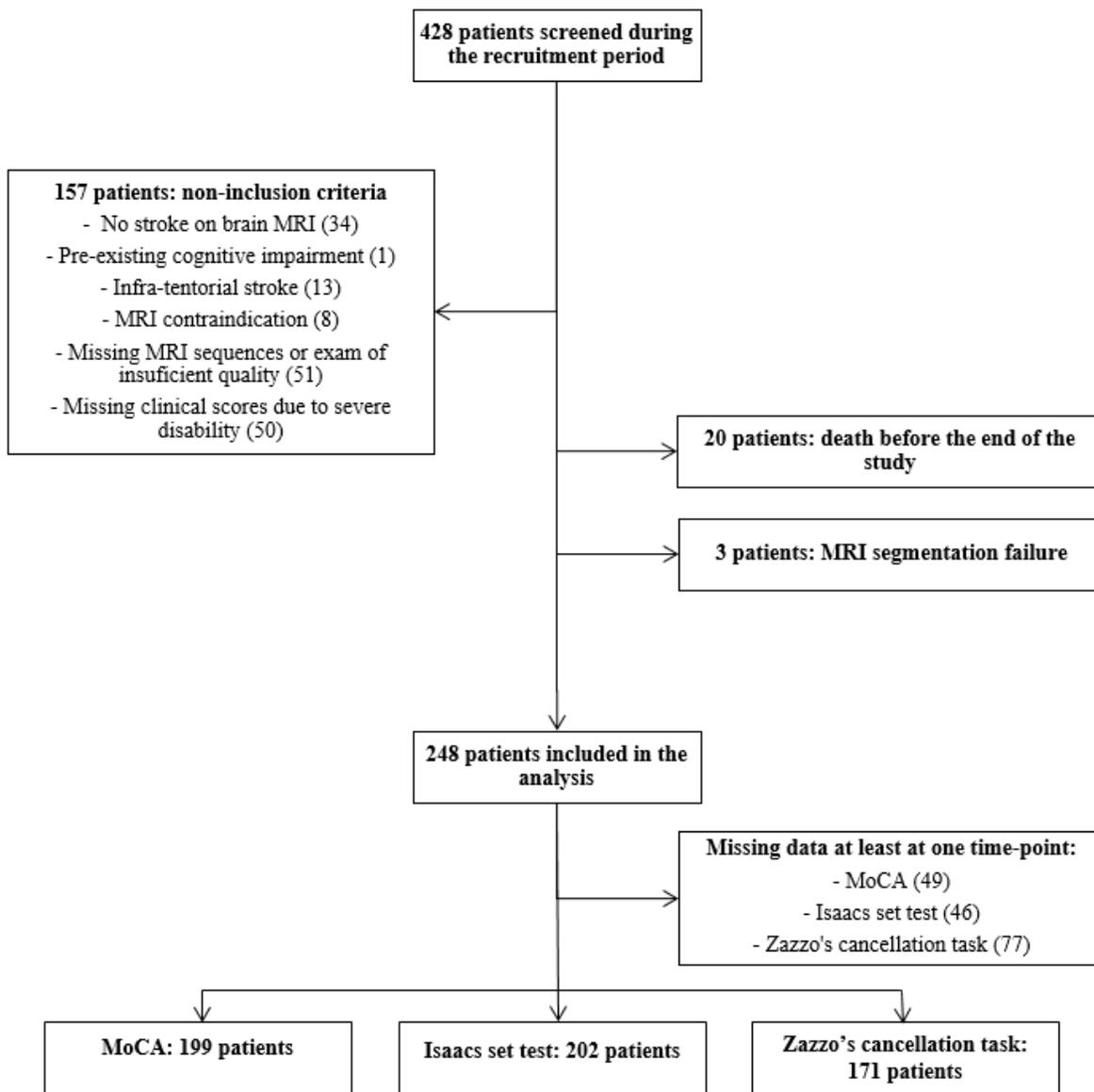
Figure 4. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients

Tableau 2. Caractéristiques de la population

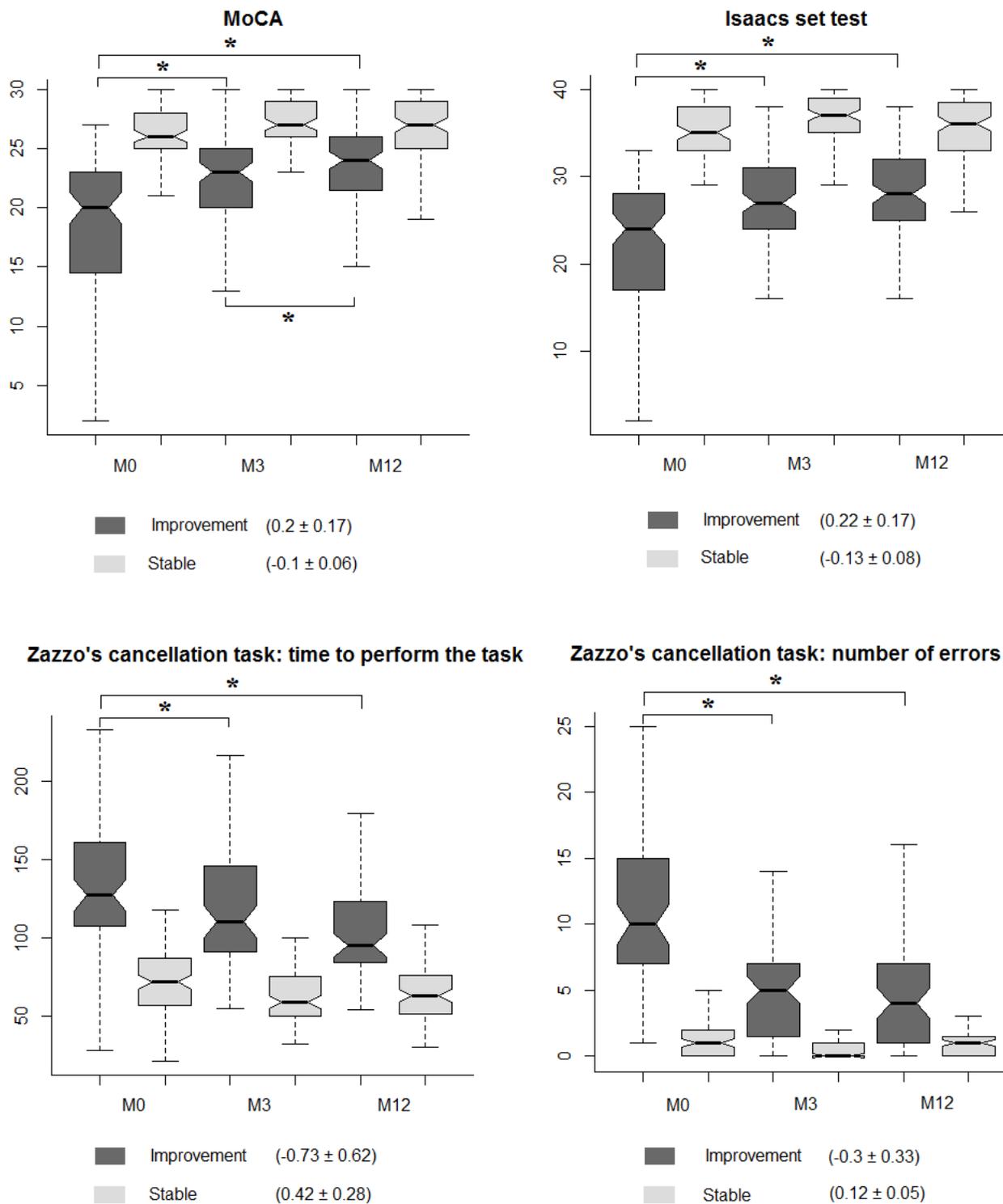
Caractéristiques démographiques		N = 248
Age, moyenne \pm ET		65 \pm 14
Hommes, n (%)		164 (66)
Droitiers, n (%)		229 (92)
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)		
Hypertension artérielle		116 (47)
Dyslipidémie		101 (41)
Tabagisme actif		65 (26)
Diabète		41 (17)
Fibrillation auriculaire		28 (11)
Caractéristiques cliniques		
IQCODE, moyenne \pm ET		2.7 \pm 1
NIHSS initial, médiane (EI)		3 (2 - 6)
mRS, n (%)		
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 (M3)		64 (26) - 82 (33) - 59 (24) - 19 (8) - 23 (9) - 1 (< 1)
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 (M12)		71 (29) - 79 (32) - 59 (24) - 26 (10) - 12 (5) - 1 (< 1)
HAD, médiane (EI)		
M0		8 (4 - 13)
M3		9 (5 - 13)
M12		8 (4 - 13)
Principaux effets indésirables durant le suivi, n (%)		
Récidive d'infarctus cérébral		14 (6)
Accident ischémique transitoire		1 (0.4)
Epilepsie		9 (4)
Infection intercurrente		24 (10)
Insuffisance cardiaque/infarctus du myocarde		4 (2)
Caractéristiques radiologiques		
Hémisphère lésé, n (%)		
Gauche		120 (48)
Droit		113 (46)
Gauche et droit		15 (6)

Territoire artériel, n (%)	
Artère cérébrale moyenne	204 (73)
Artère cérébrale postérieure	51 (18)
Artère cérébrale antérieure	25 (9)
<i>Mécanisme de l'infarctus</i>	
Classification TOAST, n (%)	
Athéromateux	34 (14)
Cardioembolique	64 (26)
Maladie des petites artères cérébrales	21 (8)
Autres	8 (3)
Indéterminé	121 (49)

Abréviations : IQCODE : “Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, mRS : score modifié de Rankin, HAD : “Hospital anxiety and depression”, TOAST : Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment classification, ET : écart-type, EI : écart interquartile.

La MoCA a été complétée aux trois temps d'évaluation chez 199 patients, le test d'Isaacs chez 202 patients, et le test de Zazzo chez 171 patients. Les patients avec une pente positive pour la MoCA (n = 104, 52%), et le test d'Isaacs (n = 107, 53%), et une pente négative pour le test de Zazzo (n = 71, 42%) ont amélioré significativement leurs performances entre les trois temps d'évaluation (**Figure 5** et **Tableau 3**). Ils ont constitué les groupes « Amélioration » (ou « Improvement »). Les patients avec une pente négative pour la MoCA et le test d'Isaacs, et une pente positive pour le test de Zazzo n'ont pas présenté de changements significatifs de leurs performances et ont constitué les groupes « Stables ».

Figure 5. Evolution des performances cognitives par groupes



Les groupes “Stable” et “Improvement” représentent les groupes « Stables » et « Amélioration », respectivement. Les graphiques représentent les médianes, 1^{er}s et 3^{es} quartiles, et les valeurs minimales et maximales. Les valeurs des pentes sont dans les parenthèses (moyenne ± DS).

* $p < .001$ (test de la somme des rangs de Friedman).

Les patients des groupes « Stables » avaient de meilleures performances cognitives (**Figure 5**). Les caractéristiques cliniques et radiologiques des patients par groupes sont décrites dans le **Tableau 4**. Les patients des groupes « Stables » étaient plus jeunes, et avaient des niveaux d’éducation plus élevés.

Tableau 3. Scores des évaluations neuropsychologiques aux trois temps d'évaluation

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs	
	Stable N = 95	Amélioration N = 104	Stable N = 95	Amélioration N = 107	Stable N = 100	Amélioration N = 71	Stable N = 100	Amélioration N = 71
MoCA, moyenne ± ET								
M0	26.5 ± 2.1	17.5 ± 5.9**	25.9 ± 2.8	18.5 ± 6.2**	24.1 ± 5.5	19.4 ± 6.1**	23.9 ± 5.1	19.6 ± 6.7**
M3	27.6 ± 1.8	21.6 ± 4.4**	27 ± 2.4	22.2 ± 4.5**	25.9 ± 3.2	22.9 ± 4.8**	25.8 ± 3.5	23.2 ± 4.7**
M12	27.4 ± 2.1	23 ± 4.3**	27.1 ± 2.4	23.2 ± 4.7**	26.5 ± 3	23.8 ± 4.7**	26.4 ± 2.9	23.9 ± 4.8**
Test d'Isaacs, moyenne ± ET								
M0	34 ± 4.7	23 ± 8.7**	35.4 ± 3.2	22 ± 7.6**	31.7 ± 8.3	24 ± 8.1**	30.5 ± 8.5	25.7 ± 9.1**
M3	35.3 ± 4.1	27.5 ± 6.7**	36.2 ± 3.2	27 ± 5.6**	33.8 ± 5.1	28.5 ± 6.6**	33.2 ± 5.5	29.4 ± 6.9**
M12	35 ± 4.4	28.3 ± 6.3**	35.3 ± 3.8	28.2 ± 5.9**	34 ± 4.4	28.9 ± 6.2**	33.3 ± 5.1	30 ± 6.2**
Zazzo : temps, moyenne ± ET								
M0	80.7 ± 31.4	119.1 ± 52.7**	79.3 ± 30.7	119 ± 51.1**	72.7 ± 23.2	139.2 ± 48**	88.2 ± 35.4	117.4 ± 59*
M3	69.7 ± 27.6	105 ± 49.4**	73.6 ± 46.8	101.5 ± 40**	62.8 ± 17.6	122.8 ± 52**	75.5 ± 31.9	104.8 ± 58**
M12	70.3 ± 23.9	100.7 ± 50.6**	72.2 ± 32.1	98 ± 47.2**	65.7 ± 19.3	109.1 ± 44**	74.6 ± 27.9	96.6 ± 47.1**
Zazzo : erreurs, moyenne ± ET								
M0	2.8 ± 3.8	9.3 ± 12**	3.5 ± 5.4	8.3 ± 11.5*	4.2 ± 6.1	8.5 ± 12.2**	1.2 ± 1.5	12.7 ± 11.5**
M3	1.4 ± 2.1	4.6 ± 6**	1.9 ± 3.8	3.8 ± 5.1**	1.9 ± 2.6	4.1 ± 6.3*	0.8 ± 1.1	5.7 ± 6**
M12	1.6 ± 2.2	4.2 ± 5.6**	2 ± 3.2	3.7 ± 5.2*	2.5 ± 4.3	3.3 ± 4.7	1.2 ± 1.8	5.1 ± 5.9**
HAD, moyenne ± ET								
M0	8.4 ± 5.9	11 ± 7.5*	9.3 ± 6.7	10 ± 7	9.2 ± 6.6	10 ± 6.9	8.9 ± 5.8	10.4 ± 7.9
M3	9.2 ± 5.6	10.5 ± 6.6	9.7 ± 5.8	9.9 ± 6.6	9.4 ± 5.5	10.8 ± 7.4	9.1 ± 5.7	11.2 ± 7
M12	9.8 ± 6	10.8 ± 6.9	9.5 ± 5.7	10.9 ± 6.9	9.1 ± 5.6	11.7 ± 7.5*	9.6 ± 6.2	11.1 ± 7

Les groupes ont été divisés selon le sens des pentes pour la MoCA, le test d'Isaacs, le temps d'exécution du test de Zazzo et le nombre d'erreurs.

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", HAD : "Hospital anxiety and depression", ET : écart-type.

* $p < 0.05$, ** $p < .001$ (test de Wilcoxon) entre les groupes.

Tableau 4. Caractéristiques des patients selon les groupes

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs	
	Stable	Amélioration	Stable	Amélioration	Stable	Amélioration	Stable	Amélioration
	N = 95	N = 104	N = 95	N = 107	N = 100	N = 71	N = 100	N = 71
Age, moyenne ± ET	61 ± 13	68 ± 13**	60 ± 12	68 ± 14**	60 ± 12	71 ± 12**	62 ± 13	69 ± 13**
Hommes, n (%)	68 (72)	67 (64)	70 (74)	69 (65)	76 (76)	43 (61) †	73 (73)	46 (65)
Niveau d'éducation, n (%)								
Aucun	0	3 (3) ††	1 (1)	2 (2) †	0	3 (5) †	1 (1)	2 (3) ††
Primaire	10 (12)	27 (30) ††	11 (12)	26 (29) †	11 (12)	18 (29) †	8 (9)	21 (33) ††
Collège/CAP	21 (24)	35 (39) ††	25 (28)	34 (37) †	32 (35)	17 (28) †	24 (27)	25 (39) ††
Lycée/BEP	23 (26)	10 (11) ††	22 (25)	12 (13) †	19 (21)	12 (20) †	21 (24)	10 (16) ††
Supérieur	33 (38)	15 (17) ††	30 (34)	17 (19) †	29 (32)	11 (18) †	34 (39)	6 (9) ††
IQCODE, moyenne ± ET	2.8 ± 0.7	2.8 ± 1	2.8 ± 0.7	2.1 ± 1.1	2.9 ± 0.7	2.6 ± 1.2	2.8 ± 0.8	2.7 ± 1.1
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)								
Hypertension artérielle	40 (42)	55 (53)	40 (42)	57 (53)	40 (40)	41 (58) †	45 (45)	36 (51)
Dyslipidémie	36 (38)	44 (42)	35 (37)	46 (43)	38 (38)	28 (39)	36 (36)	30 (42)
Tabagisme actif	30 (32)	23 (22)	28 (30)	26 (24)	31 (31)	14 (20)	27 (27)	18 (25)
Diabète	11 (12)	20 (19)	10 (11)	21 (20)	12 (12)	15 (21)	12 (12)	15 (21)
mRS, médiane (EI)								
M3	1 (0 - 1)	1 (1 - 2) †	1 (0 - 2)	1 (1 - 2) †	1 (0 - 2)	1 (1 - 2) †	1 (0 - 2)	1 (0.5 - 2) ††
M12	1 (0 - 1.5)	1 (0.75 - 2) †	1 (0 - 1)	1 (1 - 2) †	1 (0 - 1.25)	1 (0 - 2) ††	1 (0 - 2)	1 (0 - 2) ††
Volume infarctus (mL), moy ± ET	13.2 ± 24	26.7 ± 35.4**	16 ± 31.2	22.8 ± 29.3*	19.5 ± 31.2	20.1 ± 31.9	13.2 ± 22.4	29 ± 39.2**
Volume HSB (mL), moy ± ET	15.7 ± 15.5	27.3 ± 28.2**	18.2 ± 29	24.9 ± 17**	18.5 ± 27.6	25.9 ± 19.7**	19.3 ± 29	24.8 ± 17**
Volume SG (mL), moy ± ET	655 ± 67	627 ± 78 ‡	657 ± 74	626 ± 69 ‡	653 ± 69	625 ± 66 ‡	655 ± 68	622 ± 66 ‡

Abbreviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", IQCODE : "Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly", mRS : score modifié de Rankin, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, ET : écart-type, EI ; écart interquartile, moy : moyenne. * $p < 0.05$, ** $p < .001$ (test de Wilcoxon), † $p < 0.05$, †† $p < .001$ (test du Chi2), ‡ $p < 0.05$ (T-test de Student indépendant) entre les groupes.

3.2. Relations entre les volumes de substance grise globaux et les performances cognitives

Les analyses univariées des associations entre les potentiels prédicteurs démographiques, cliniques et radiologiques sont présentées dans le **Tableau 5**. Dans les modèles radiologiques multivariés (**Tableau 6**), les volumes de substance grise étaient la seule variable prédictive des changements de tous les scores cognitifs sur l'année de suivi ($\beta = 0.02$, $p < .001$ pour la MoCA, $\beta = 0.02$, $p = 0.03$ pour le test d'Isaacs, $\beta = -0.2$, $p = 0.002$ pour le temps d'exécution du test de Zazzo, $\beta = -0.03$, $p < .001$ pour le nombre d'erreurs au test de Zazzo).

Dans les modèles clinico-radiologiques (**Tableau 6**), les volumes de substance grise sont restés indépendamment associés aux changements de la MoCA ($\beta = 0.01$, $p = 0.04$), et du nombre d'erreurs au test de Zazzo ($\beta = -0.02$, $p = 0.04$).

3.3. Relations entre les volumes focalisés de substance grise et les performances cognitives

Les analyses de régression multiples sous SPM 12 évaluant la relation entre les volumes de substance grise et l'évolution cognitive estimée par les pentes d'évolution des scores ont montré des corrélations négatives avec les pentes de MoCA et du test d'Isaacs, signifiant que les patients avec une amélioration de leurs performances avaient de plus petits volumes de substance grise (**Figure 6**). Les principaux volumes d'intérêt étaient localisés dans les régions fronto-temporo-insulaires gauches (**Tableau 7**). Il n'a pas été observé de corrélation positive pour la MoCA et le test d'Isaacs.

Des corrélations positives ont été observées entre les volumes de substance grise et les pentes du test de Zazzo (**Figure 6**), signifiant comme précédemment que les patients avec une amélioration de leurs performances avaient de plus petits volumes de substance grise. Les principaux volumes d'intérêt étaient localisés dans le cortex temporo-insulaire droit et le noyau caudé droit (**Tableau 7**). Il n'a pas été observé de corrélation négative entre les volumes de substance grise et les pentes du test de Zazzo.

Tableau 5. Associations entre les paramètres démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs entre M0 et M12 : analyses univariées

	MoCA, N = 199		Test d'Isaacs, N = 202		Test de Zazzo, N = 171			
	β (ES)	p	β (ES)	p	Temps		Erreurs	
					β (ES)	p	β (ES)	p
Age	-0.09 (0.02)	<.001	-0.1 (0.03)	<.001	1.3 (0.2)	<.001	0.1 (0.02)	0.001
Hommes	-0.07 (0.6)	1	1.6 (0.9)	0.8	-15.7 (5.8)	0.08	-1.3 (0.7)	0.8
Niveau d'éducation	0.9 (0.2)	<.001	1.3 (0.3)	<.001	-5.2 (1.7)	0.03	-0.7 (0.2)	0.02
Hypertension	-0.8 (0.6)	1	-2.5 (0.8)	0.03	15.7 (7.3)	0.04	0.08 (0.7)	1
Dyslipidémie	-0.6 (0.6)	1	-1.1 (0.9)	1	7.6 (5.6)	1	-0.1 (0.7)	1
Tabagisme actif	0.7 (0.6)	1	0.6 (1)	1	-9.2 (6.1)	1	-1.1 (0.8)	1
Diabète	-1.4 (0.8)	0.7	-3.3 (1.2)	0.04	19.8 (7.3)	0.08	1.7 (0.9)	0.8
mRS à M12	-0.9 (0.2)	0.003	-2.1 (0.3)	<.001	10.9 (2.4)	0.0001	1.1 (0.3)	0.006
Changements de l'HAD	-0.04 (0.03)	1	-0.09 (0.04)	0.4	0.8 (0.3)	0.1	-0.02 (0.05)	1
Volume SG	0.02 (0.006)	0.002	0.03 (0.01)	0.1	-0.2 (0.06)	0.006	-0.03 (0.008)	0.003
Volume HSB	-0.006 (0.01)	1	-0.05 (0.02)	0.03	0.3 (0.1)	1	0.02 (0.01)	1
Volume infarctus	-0.005 (0.009)	1	-0.03 (0.01)	0.8	0.07 (0.09)	1	0.03 (0.01)	0.1
Infarctus cortical	-0.73 (0.6)	1	-0.56 (0.7)	1	4.1 (5.3)	1	0.7 (0.7)	1

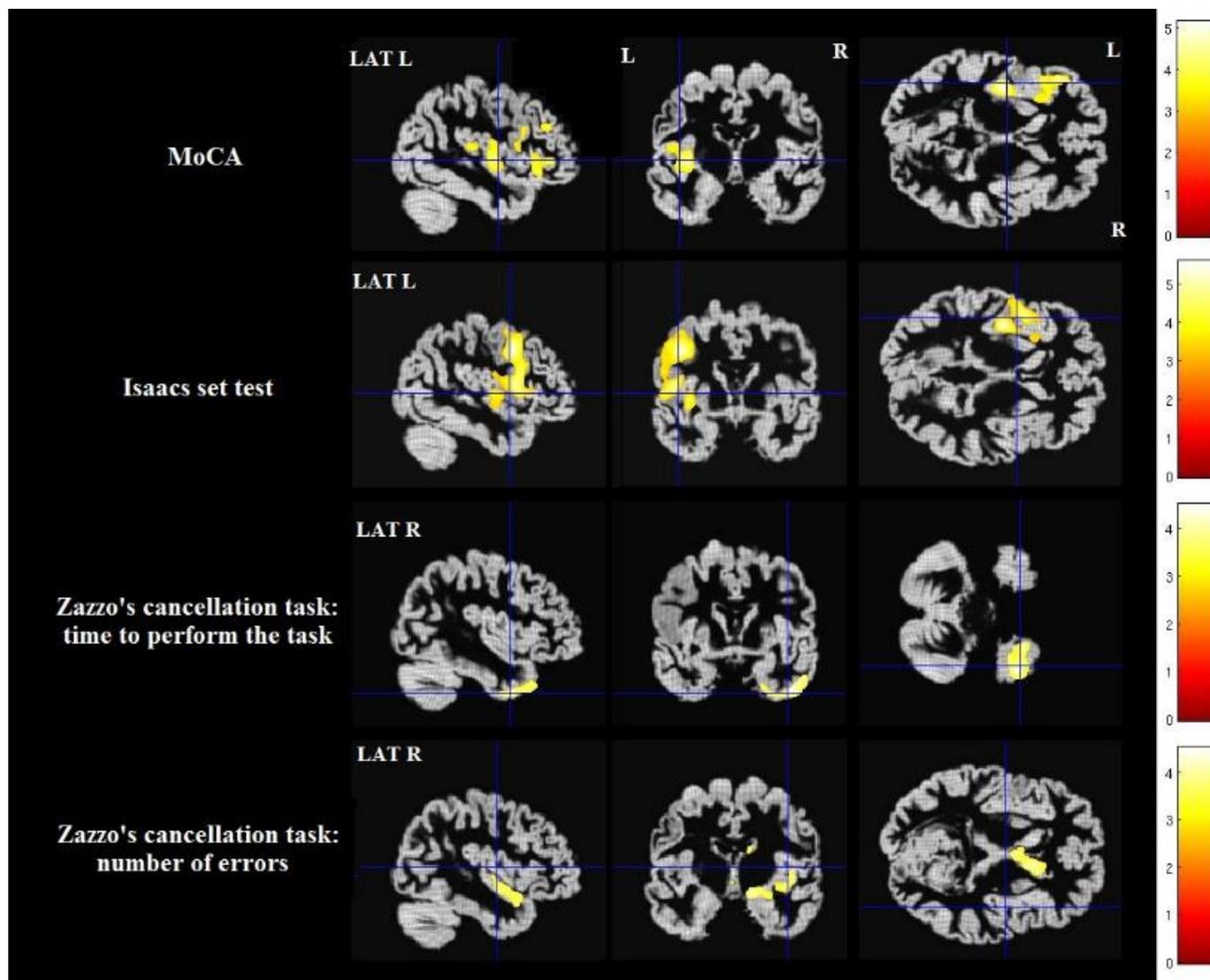
Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, HAD : "Hospital Anxiety and Depression scale", SG : substance grise, HSB : hypersignaux de la substance blanche, ES : erreur standard. Les valeurs de p ont été corrigées des comparaisons multiples (méthode de Bonferroni). Les volumes de SG, HSB et d'infarctus ont été ajustés sur le VTI.

Tableau 6. Associations entre les paramètres démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs entre M0 et M12 : analyses multivariées

	MoCA		Test d'Isaacs		Test de Zazzo			
	β (ES)	p	β (ES)	p	Temps		Erreurs	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
Modèle radiologique								
Volume SG	0.02 (0.007)	<.001	0.02 (0.01)	0.03	-0.2 (0.06)	0.002	-0.03 (0.008)	<.001
Volume HSB	-0.0005 (0.01)	1	-0.04 (0.02)	0.02	0.2 (0.1)	0.051	0.006 (0.01)	0.7
Volume infarctus	-0.002 (0.009)	0.9	-0.01 (0.01)	0.3	0.02 (0.09)	0.8	0.02 (0.01)	0.02
Infarctus cortical	-0.6 (0.6)	0.4	-0.2 (0.7)	0.7	0.8 (5.3)	0.9	-0.08 (0.6)	0.9
Volume total intracrânien	-0.007 (0.003)	0.04	-0.004 (0.005)	0.5	0.03 (0.03)	0.4	0.004 (0.004)	0.3
Modèle clinico-radiologique								
Volume SG	0.01 (0.007)	0.04	0.004 (0.01)	0.7	-0.009 (0.06)	0.9	-0.02 (0.009)	0.04
Volume HSB	0.004 (0.01)	0.7	-0.03 (0.02)	0.08	0.1 (0.1)	0.2	-0.0003 (0.01)	1
Volume infarctus	0.005 (0.009)	0.8	-0.004 (0.01)	0.8	0.002 (0.08)	0.9	0.02 (0.01)	0.04
Infarctus cortical	-0.8 (0.6)	0.2	-0.4 (0.7)	0.5	-0.2 (4.7)	1	-0.09 (0.6)	0.9
Volume total intracrânien	-0.005 (0.004)	0.2	-0.004 (0.005)	0.4	-0.006 (0.03)	1	0.003 (0.004)	0.6
Age	-0.05 (0.02)	0.03	-0.08 (0.03)	0.02	1.1 (0.2)	<.001	0.05 (0.03)	0.08
Hommes	-1 (0.6)	0.1	0.6 (0.9)	0.5	-8.6 (5.8)	0.1	-0.2 (0.8)	0.8
Niveau d'éducation	0.7 (0.2)	<.001	1.1 (0.2)	<.001	-2.8 (1.5)	0.07	-0.5 (0.2)	0.01
mRS à M12	-0.9 (0.2)	0.001	-1.8 (0.3)	<.001	8.6 (2.3)	<.001	0.7 (0.3)	0.04

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, SG : substance grise, HSB : hypersignaux de la substance blanche, ES : erreur standard. Les valeurs de p ont été corrigées des comparaisons multiples (méthode de Bonferroni).

Figure 6. Analyses VBM des corrélations entre les volumes de substance grise et les pentes des scores cognitifs



Les zones de couleur jaune correspondent aux régions où les volumes de substance grise étaient négativement corrélés aux pentes de la MoCA et du test d'Isaacs, et positivement corrélés aux pentes du test de Zazzo. Les résultats ont été ajustés à l'âge, au genre, au niveau d'éducation, au mRS à M12 et au VTI ($p < 0.05$ "family-wise error rate").

Abréviations : LAT : latéral, L : left, R : right.

Tableau 7. Identification des régions corrélées aux pentes des scores cognitifs

Tests	Clusters	Nombre de voxels	Coordonnées MNI			p
			x	y	z	
MoCA	Temporal supérieur gauche	8123	-39	-12	2	0.002
	Insula gauche					
	Opercule Rolandique gauche					
	Frontal inférieur gauche (parties triangulaire et operculaire)					
	Frontal moyen gauche	5866	-46	34	0	0.011
Test d'Isaacs	Précentral gauche	20993	-39	-8	1	< .001
	Frontal inférieur gauche (parties triangulaire et operculaire)					
	Insula gauche					
	Opercule Rolandique gauche					
	Temporal supérieur gauche					
	Frontal moyen gauche					
Zazzo : temps	Temporal inférieur droit	4522	47	2	-43	0.039
	Pôle temporal moyen droit					
	Gyrus fusiforme droit					
Zazzo : erreurs	Insula droite	5364	20	0	-14	0.019
	Amygdale droite					
	Pôle temporal supérieur droit					
	Hippocampe droit					
	Temporal supérieur droit					
	Gyrus parahippocampique droit					
	Noyau caudé droit	5188	-1	16	-14	0.022

Abréviations : MoCA : “Montreal Cognitive Assessment”, MNI : “Montreal Neurological Institute”. Les résultats ont été corrigés des comparaisons multiples (“family-wise error rate”).

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Les principaux résultats de cette étude sont que : *i*) dans une population sélectionnée d'infarctus cérébraux mineurs à modérés sans troubles cognitifs antérieurs, une altération cognitive transitoire est observée chez environ la moitié des patients ; *ii*) les patients avec de plus petits volumes de substance grise sont les plus vulnérables cognitivement à la phase aiguë de l'infarctus ; *iii*) certaines régions corticales spécifiques incluant le cortex fronto-temporo-insulaire gauche, temporo-insulaire droit, et les noyaux gris centraux sont davantage associées à cette vulnérabilité cognitive post-infarctus cérébral.

4.2. Dysfonction cognitive transitoire

Malgré une sélection des patients sans troubles cognitifs antérieurs, nous avons observé de moins bonnes performances cognitives à la phase aiguë de l'infarctus chez environ 50% des patients, suivies d'une amélioration à trois mois et un an (groupes « Amélioration »), suggérant une récupération progressive après l'agression cérébrale. Cette observation va dans le sens d'une réversibilité de la dysfonction cognitive, comme rapportée par Snaphaan et *al.* (77) qui avaient identifié des troubles mnésiques chez 50% des patients dans les semaines suivant l'AVC, alors que seulement 11% d'entre eux avaient des difficultés persistantes à un an. Cette altération cognitive transitoire peut partager les mécanismes physiopathologiques décrits dans le delirium post-AVC (102). En effet, ce delirium pourrait être la conséquence d'une fragilité cognitive liée à un dysfonctionnement cognitif préexistant, exacerbé par le nouveau handicap moteur et les modifications cellulaires et biochimiques liés à l'AVC récent. Del Brutto et *al.* (103) ont suggéré que le volume cortical pourrait être un marqueur IRM de cette fragilité cognitive. Dans le même sens, Oldenbeuving et *al.* (104) ont rapporté que l'atrophie corticale globale était un facteur prédictif indépendant de delirium. Ceci est concordant avec les résultats de notre étude où les patients avec de moins bonnes performances cognitives à la phase aiguë et une amélioration par la suite, avaient les volumes de substance grise les plus petits.

4.3. Associations entre les volumes de substance grise et la vulnérabilité cognitive

L'influence des volumes de substance grise sur l'évolution cognitive était indépendante des autres biomarqueurs d'imagerie habituellement associés aux troubles cognitifs post-AVC, tels que l'étendue des HSB et le volume de l'infarctus cérébral (22,32). De même, cette influence est restée significative sur la cognition globale après ajustement sur les facteurs cliniques habituellement associés au pronostic cognitif, tels que l'âge, le niveau d'éducation ou le mRS. Ces résultats suggèrent que de plus petits volumes globaux de substance grise sont des biomarqueurs de vulnérabilité cognitive après un infarctus cérébral. Cependant, la diminution de la force des associations entre les volumes globaux de substance grise et les pentes d'évolution des scores cognitifs après ajustement sur les paramètres démographiques et cliniques suggèrent que le rôle des volumes de substance grise est limité, ou que seulement les volumes de régions plus focalisées contribuent à ces associations. En accord avec cette dernière hypothèse, l'analyse VBM sous SPM12 a montré que des régions focalisées, comme les régions fronto-temporo-insulaires gauches, temporo-insulaires droites, et le noyau caudé droit, étaient associées à l'évolution cognitive, même après ajustement sur les facteurs démographiques et le mRS. Ces régions sont connues pour être impliquées dans différents réseaux neuronaux cognitifs tels que le réseau fronto-temporal (105–107), le réseau de salience (108), le réseau limbique (109), le réseau du contrôle exécutif central (110), ou les voies visuelles ventrales (111).

4.4. Petits volumes corticaux : potentiels mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme sous-jacent de ces variations de volume cortical reste encore une question non résolue mais plusieurs hypothèses ont été évoquées. Premièrement, les meilleures performances cognitives et l'évolution relativement stable des patients ayant des niveaux d'éducation plus élevés, supportent l'hypothèse de la réserve cérébrale et cognitive (56,58,110), où les patients ayant un plus gros cerveau et une activité cérébrale soutenue résisteraient mieux aux lésions cérébrales. Deuxièmement, les petits volumes corticaux pourraient être des biomarqueurs de processus neurodégénératifs évolutifs, pouvant contribuer à majorer la vulnérabilité cognitive après une agression cérébrale (84,86). Ces petits volumes corticaux pourraient également être la conséquence de phénomènes vasculaires chroniques, mais le rôle des volumes globaux de substance grise dans la prédiction de la MoCA et du test de Zazzo indépendamment du volume des HSB,

n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une conséquence unique de processus vasculo-dégénératifs de la substance blanche.

4.5. Limites

Cette étude a été réalisée sur un large échantillon de patients en utilisant des méthodes quantitatives validées d'analyse du volume cortical, mais les résultats doivent être interprétés sous réserve de quelques limites. Tout d'abord, notre évaluation neuropsychologique comportait uniquement trois tests, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à tous les domaines cognitifs. Ensuite, les patients effectivement inclus dans les analyses avaient une sévérité clinique mineure à modérée car ils devaient pouvoir compléter les évaluations cliniques et radiologiques. Ceci explique le grand nombre de patients exclus des analyses, et ne permet pas la généralisation des résultats aux patients les plus sévères. Pour finir, la constitution des patients selon le sens des pentes d'évolution des scores cliniques est une potentielle limite méthodologique, car certains patients avec des pentes négatives auraient pu avoir un réel déclin cognitif et de plus petits volumes de substance grise. Cependant, les volumes de substance grise les plus petits ont été observés chez les patients avec des pentes positives, ce qui rend moins probable l'hypothèse d'un grand nombre de patients avec de petits volumes de substance grise et des pentes négatives.

5. Conclusion

Cette étude supporte le rôle du volume de substance grise, principalement dans les régions fronto-temporo-insulaires, comme biomarqueur radiologique de vulnérabilité cognitive après un infarctus cérébral. Un suivi longitudinal plus prolongé serait nécessaire afin d'évaluer le rôle de cette vulnérabilité cérébrale dans le pronostic cognitif à long terme.

Chapitre II

L'intégrité de la substance blanche d'apparence

normale : un biomarqueur associé à la

récupération après un infarctus cérébral

1. Introduction

1.1. Hypersignaux de la substance blanche, atrophie cérébrale et pronostic moteur post-AVC : revue de la littérature

Nous avons développé dans le premier chapitre la relation entre les HSB, l'atrophie cérébrale et le pronostic cognitif post-AVC. Le volume des HSB a aussi été associé aux troubles de la marche et de l'équilibre. Dans les études transversales (112,113), il a été montré dans des analyses réalisées à l'échelle du voxel, que les HSB situés dans les régions bifrontales et périventriculaires étaient davantage associés aux troubles de l'équilibre et de la marche. Dans un suivi longitudinal de sujets âgés sains, Wolfson et *al.* (114) ont rapporté une majoration du volume des HSB sur les 4 années du suivi en lien avec la tension artérielle systolique. Dans cette étude, il a également été observé une association entre l'extension des HSB et les scores mesurant la marche et l'équilibre. Le volume des HSB a également été associé au pronostic fonctionnel post-AVC. Chez des patients ayant présenté un infarctus cérébral, Helenius et *al.* (115) ont montré que la sévérité des HSB était positivement associée au volume de l'infarctus lacunaire et à un moins bon pronostic fonctionnel à 3 mois. Ces associations ont également été observées dans l'étude de Patti et *al.* (116) qui a inclus 414 patients. Dans cette étude, il a en plus été décrit que pour un même volume d'infarctus cérébral, le pronostic fonctionnel pouvait varier selon la charge des HSB, les patients sans HSB ou de sévérité mineure pouvant « tolérer » de plus grands volumes d'infarctus. Des seuils de volumes d'infarctus ont été calculés dans le but de prédire le niveau de dépendance à 3 mois : chez les patients avec des HSB absents à mineurs, un volume d'infarctus < 37.7 mL pouvait prédire (89%) un état d'autonomie à 3 mois, alors que ce volume diminuait à < 25.5 mL (prédiction 80%) chez les patients avec des HSB modérés à sévères, suggérant une plus grande fragilité de ces patients et une plus grande vulnérabilité à l'ischémie.

Concernant l'atrophie cérébrale, il a été suggéré que la récupération motrice était associée à des variations de volumes de substance grise dans certaines régions. Diao et *al.* (117) ont montré chez 97 patients ayant un infarctus sous-cortical au stade chronique, que des volumes de substance grise plus élevés (par rapport à des sujets sains) dans les aires motrices supplémentaires étaient associés à de meilleures performances motrices dans le groupe de patients ayant un infarctus dans l'hémisphère droit. Il n'y avait pas de différence significative de volumes dans le groupe des infarctus hémisphériques gauches. Sur des suivis longitudinaux de plus petits échantillons de 10 à 15 patients, il a été décrit qu'une atrophie du gyrus

précentral ipsilésionnel était associée à une moins bonne récupération à un an, alors qu'une augmentation du volume du cortex orbitofrontal et du gyrus frontal moyen contralésionnel (118), ainsi que du thalamus médiodorsal ipsilésionnel (119), de l'hippocampe et du precuneus (120) était associée à une meilleure récupération. Il était suggéré que la réorganisation structurale de régions contrôlant les fonctions cognitives avait un effet facilitateur sur la récupération motrice.

1.2. Substance blanche d'apparence normale

La SBAN, même si elle ne présente pas d'anomalie sur des séquences IRM conventionnelles, a une signature particulière lorsque son intégrité est altérée, qui peut s'évaluer sur des séquences spécifiques de tenseur de diffusion ou de transfert de magnétisation notamment. Maniega *et al.* (121) ont décrit que l'altération de l'intégrité microstructurale de la SBAN, révélée par une augmentation de la MD et du temps de relaxation longitudinal T1, et une diminution de la FA et du coefficient de transfert de magnétisation, était associée à la sévérité des HSB. L'influence de l'état structurel de la SBAN a été peu évaluée dans les études portant sur l'AVC (25–27), alors qu'elle apparaît être un potentiel lieu de plasticité cérébrale. En effet, la relation entre l'intégrité de la SBAN et les fonctions cognitives et motrices a été largement rapportée chez le sujet âgé sain (122–124). Il a été décrit qu'une FA élevée était associée aux activités physiques et de loisirs, à une meilleure efficacité dans le traitement de l'information (122,123), ainsi qu'à la marche et l'équilibre (112,125). Cremers *et al.* (126) ont rapporté dans une large cohorte de 4400 sujets sans démence ni AVC, qu'une diminution de la FA et une augmentation de la MD dans plusieurs faisceaux de substance blanche étaient associées à une altération des performances cognitives sur les fonctions exécutives et la vitesse de traitement, mais pas sur les fonctions mnésiques. Les faisceaux les plus significatifs étaient les radiations thalamiques postérieures, les faisceaux fronto-occipitaux inférieurs et les radiations du corps calleux.

L'altération de l'intégrité de la SBAN peut être le premier pas vers l'évolution d'une maladie cérébrovasculaire et l'émergence d'HSB. Maillard *et al.* (127), ont rapporté chez des sujets âgés sains, qu'une FA diminuée dans la SBAN était un marqueur indépendant de majoration du risque de conversion de la SBAN en HSB, suggérant que les modifications des paramètres de diffusion de la SBAN et les HSB reflétaient un continuum de dégradation de la substance blanche, incluant la démyélinisation et la perte axonale liées à des processus ischémiques vasculaires chroniques. Chez des sujets ayant présentés un

infarctus cérébral, une relation entre les paramètres de diffusivité dans la SBAN et le pronostic fonctionnel à 90 jours, ainsi que le pronostic cognitif à un an a été suggérée (25–27). De même, chez des sujets ayant une maladie des petites artères cérébrales, une diminution de l'intégrité de la SBAN a été associée à de moins bonnes performances sur l'équilibre (112). Tout ceci suggère un rôle spécifique de l'intégrité de la SBAN dans la récupération des fonctions neuropsychologiques, de l'équilibre, et du pronostic fonctionnel après un infarctus cérébral, mais les données restent peu nombreuses dans le domaine de l'AVC.

1.3. Objectif

L'objectif de ce travail était d'évaluer le rôle de l'intégrité de la SBAN, analysée sur une IRM cérébrale réalisée 24 à 72 heures après le début des symptômes, dans les principaux domaines de la récupération post-AVC, c'est-à-dire la cognition, l'humeur, l'équilibre et le handicap global. Nous faisons l'hypothèse que l'intégrité de la SBAN a un impact sur la récupération après un infarctus cérébral, indépendamment des autres marqueurs radiologiques de phénomènes vasculaires et dégénératifs, ainsi que de la lésion ischémique récente.

2. Matériels et méthodes

2.1. Evaluation clinique

Les scores cliniques mesurés à un an ont été ici utilisés : MoCA, test d'Isaacs, test de barrage de Zazzo, HAD, test de marche de 10 mètres, et mRS. Contrairement à la MoCA et au test de d'Isaacs, où des scores élevés signifiaient de meilleures performances, des scores élevés pour le Zazzo, l'HAD et le test de marche signifiaient de moins bonnes performances.

2.3. Analyse de l'imagerie

Les séquences suivantes ont été utilisées : T1-wi, FLAIR, DWI et DTI.

2.3.1. Masques lésionnels des infarctus cérébraux et HSB

Un masque des infarctus cérébraux et des HSB a été obtenu pour chaque sujet, en utilisant un outil de pré-détection basé sur la variation d'intensité des voxels, et la détection des bordures des lésions (3D Slicer 4.3.1 software, <http://www.slicer.org> ; 96), sur les séquences DWI et FLAIR, respectivement. Une correction manuelle a ensuite été faite. Les volumes lésionnels d'infarctus et d'HSB ont été calculés à partir de ces masques.

2.3.2. Masques de substance grise

Dans un premier temps, les images ont été pré-traitées afin de corriger les inhomogénéités liées au champ magnétique, en utilisant le logiciel « Advanced Normalization Tools » (97). Les séquences FLAIR et DWI ont été recalées sur les 3D T1, et les matrices de transformation obtenues pour la DWI ont été appliquées aux masques d'infarctus cérébraux afin de les recalcr sur les 3D T1. Par la suite, une segmentation des différentes classes tissulaires a été réalisée à partir des séquences 3D T1 et FLAIR, basée sur la différence d'intensité de voxel à voxel (VBM, SPM12, MATLAB R2012b ; 99). Des cartes de substance grise, substance blanche et liquide céphalo-rachidien ont été générées. La somme des volumes de ces trois classes tissulaires a formé le VTI.

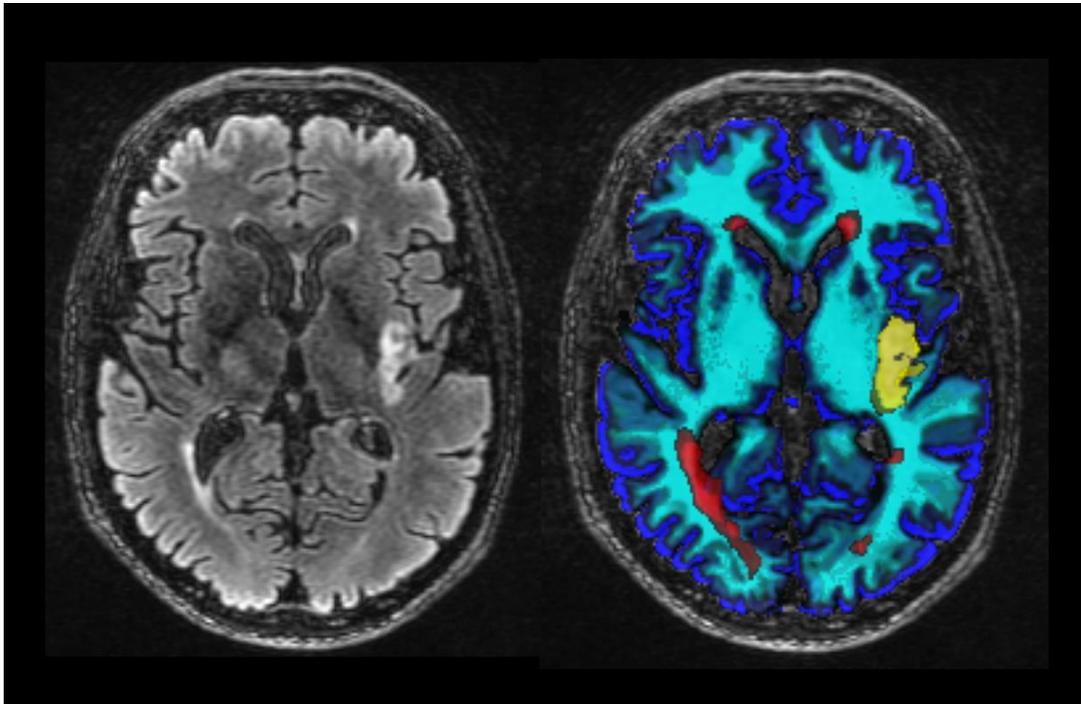
Dans un deuxième temps, une nouvelle carte de probabilité tissulaire a été créée pour chaque patient à partir des masques d'infarctus cérébraux, permettant la segmentation des infarctus cérébraux dans une nouvelle classe tissulaire, et la production de masques de substance grise sans lésion d'infarctus (**Figure 7**). Dans les analyses qui vont suivre, les volumes de substance grise, d'infarctus cérébraux et d'HSB seront exprimés en ratio du VTI.

2.3.3. Masques de SBAN et analyses DTI

Les masques d'infarctus, d'HSB, et les cartes de substance blanche obtenues par l'analyse SPM 12 ont été recalés sur le b_0 des séquences DTI en utilisant le logiciel « Advanced Normalization Tools ». Les masques d'infarctus et d'HSB ont été appliqués sur les cartes de substance blanche en utilisant la fonction « math »

du logiciel « FMRIB Software Library (FSL 5.0.2, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), afin d'obtenir des masques de SBAN, sans lésion d'infarctus ou d'HSB.

Figure 7. *Exemple de segmentation tissulaire*



L'infarctus cérébral (en jaune) et les HSB (en rouge) ont été segmentés de façon semi-automatique. Les masques de SBAN ont été obtenus par soustraction des masques d'infarctus et d'HSB aux cartes de substance blanche (cyan). Les cartes de substance grise (bleu foncé) ont été obtenues en utilisant une approche de « voxel-based morphometry ». Les 4 classes tissulaires sont présentées sur une séquence FLAIR.

Les images DTI ont été corrigées des artefacts de mouvements et des distorsions liées aux courants de Foucault. Les voxels de crâne ont été enlevés en utilisant l'outil « FSL-Brain Extraction Tool ». Les cartes de FA, MD, diffusivité axiale (AD) et radiale (RD) ont été calculées grâce à l'outil FMRIB's Diffusion Toolbox de FSL. Les masques de SBAN ont été recalés sur les cartes de DTI afin d'extraire les valeurs moyennes de FA, MD, AD et RD de la SBAN pour chaque patient. Ensuite, les deux étapes

(« skeletonisation » de la substance blanche et projection des valeurs de diffusion) du pipeline « Tract-Based Spatial Statistics » (TBSS ; 128) a été lancé. Pour la skeletonisation, chaque carte individuelle de FA a été recalée sur l'atlas standard FMRIB58-FA, et une carte moyenne de FA a été générée. Cette carte a été affinée (valeur seuil de FA à 0.2) pour créer un squelette moyen de FA. Les valeurs maximales de FA perpendiculaires au squelette mesurées sur chacune des cartes de FA ont ensuite été projetées sur ce squelette. La même procédure de projection a été appliquée aux cartes de MD, AD et RD. Les anomalies microstructurales de la SBAN étaient définies par des valeurs de FA abaissées, et des valeurs élevées de MD, AD et RD (129).

2.4. Analyses statistiques

Les corrélations entre les scores cognitifs globaux (MoCA), thymiques (HAD), le test de marche et le mRS ont été évaluées par le coefficient de corrélation (r) de Pearson. Ces coefficients ont aussi été utilisés pour construire une matrice de corrélation comprenant les biomarqueurs radiologique (FA, MD, AD et RD de la SBAN ; volumes des infarctus cérébraux, HSB, et de substance grise), les données démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), et la sévérité clinique de l'AVC (NIHSS à la phase initiale). Le NIHSS initial étant corrélé au volume de l'infarctus cérébral, nous n'avons pas inclus le NIHSS dans les prochaines analyses, afin d'éviter la colinéarité avec le volume de l'infarctus.

2.4.1. Analyses de régressions

La relation entre les paramètres DTI et les scores cliniques a été évaluée par des régressions linéaires (MoCA, test d'Isaacs, test de Zazzo, HAD, test de marche) ou des régressions logistiques ordinales pour le mRS. Chaque score clinique a été ajouté comme variable dépendante, alors que les biomarqueurs radiologiques et les données démographiques ont été ajoutés comme variables indépendantes. Des analyses univariées ont d'abord été conduites. Les variables ayant une valeur de $p < 0.1$ dans les analyses univariées ont été incluses dans les analyses multivariées. Ces dernières ont été menées en deux étapes : dans une première étape, un modèle radiologique a été construit afin d'évaluer l'impact des valeurs moyennes des paramètres DTI dans la SBAN sur les scores cliniques, par rapport aux autres biomarqueurs radiologiques (c'est-à-dire les volumes d'infarctus cérébraux, d'HSB, et de substance grise). Dans une deuxième étape, ces modèles ont été ajustés aux données démographiques pour constituer des modèles clinico-

radiologiques. Les résultats ont été exprimés en coefficients standardisés de régression β et ES, et ont été corrigés des comparaisons multiples en utilisant la méthode de Holm-Bonferroni (130). Comme les paramètres DTI étaient corrélés entre eux, chacun d'eux a été inclus dans des modèles séparés.

2.4.2. Analyses de médiation

Des analyses de médiation ont été réalisées afin d'évaluer si les paramètres DTI dans la SBAN avaient un effet direct ou indirect sur les variables cliniques mesurées, passant par les autres biomarqueurs radiologiques. Les paramètres DTI ont été introduits dans les modèles comme prédicteurs, et les volumes d'infarctus, d'HSB et de substance grise comme médiateurs. Une voie directe entre les paramètres DTI et le score clinique mesurait l'effet direct de ce paramètre. Trois voies indirectes passant par les volumes d'infarctus, d'HSB ou de substance grise mesuraient l'effet indirect des paramètres DTI sur les variables cliniques. Le package « lavaan » du logiciel R a été utilisé pour faire ces analyses, et les modèles ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Le bon ajustement de ces modèles a été défini par les paramètres suivants : un bas rapport du χ^2 (X^2) sur le nombre de degrés de liberté avec une valeur de p pour un bon ajustement > 0.05 , « comparative fit index ≥ 0.95 , root mean square error of approximation ≤ 0.06 , standardized root mean square residual ≤ 0.08 » (131).

Les analyses statistiques ont été menées sur le logiciel R 3.5.1. La significativité statistique a été posée à $p < 0.05$.

2.4.3. Analyses TBSS

Dans le but d'identifier les faisceaux de substance blanche impliqués dans les associations entre les paramètres DTI de la SBAN et les scores cliniques, les cartes DTI ont été analysées par une procédure TBSS conventionnelle en utilisant des régressions linéaires. Chaque score clinique a été inclus comme variable dépendante, et les modèles TBSS ont été ajustés sur les facteurs démographiques et les autres biomarqueurs radiologiques. Afin de limiter l'influence de la localisation de l'infarctus cérébral, les analyses ont été réalisées séparément chez les patients ayant un infarctus latéralisé dans l'hémisphère droit, et ceux ayant un infarctus dans l'hémisphère gauche. Les patients gauchers ont été enlevés des analyses. Le seuil statistique a été posé pour une valeur de $p < 0.05$ corrigé des comparaisons multiples (« Threshold

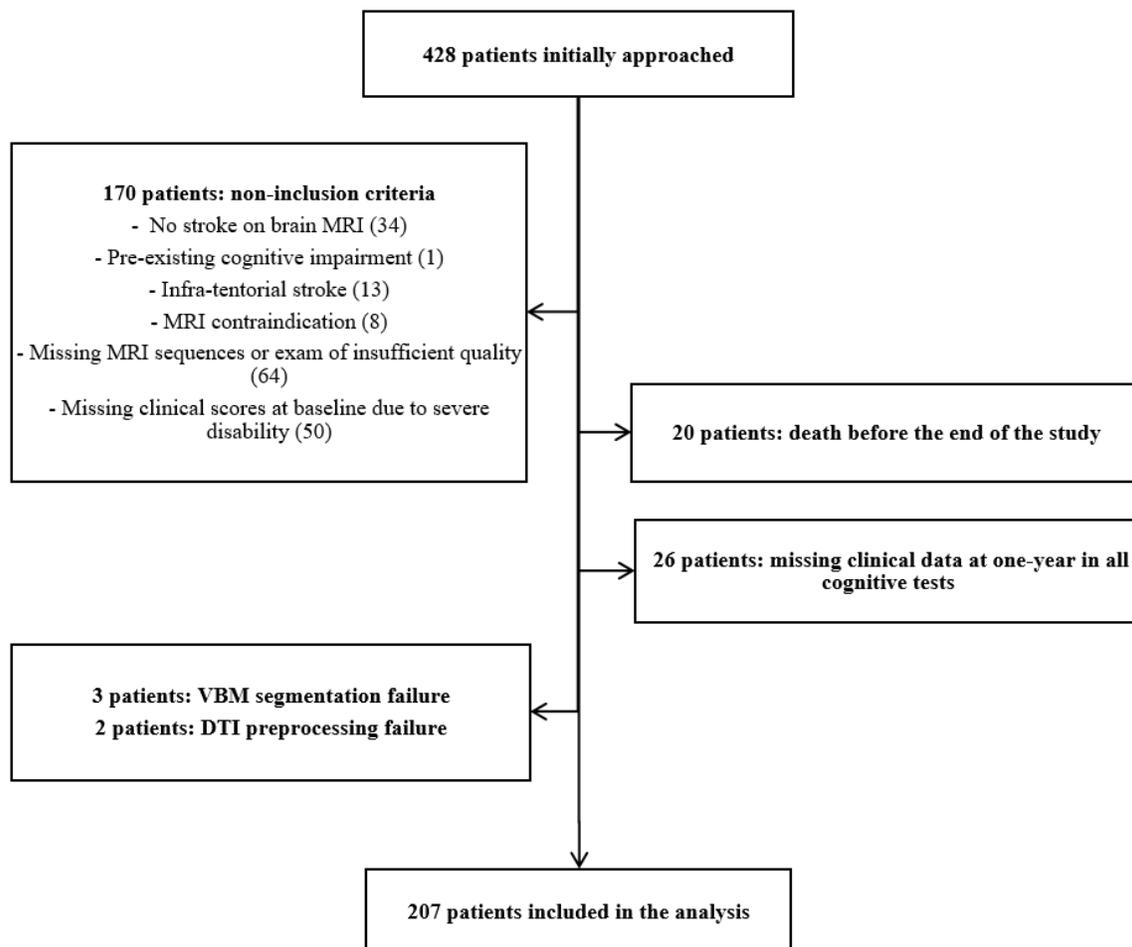
Free Cluster enhancement » et 5000 permutations). L'atlas « Johns Hopkins University white matter » implémenté dans FSL a été utilisé pour identifier les faisceaux de substance blanche significatifs.

3. Résultats

3.1. Sujets

Deux cent sept sujets ont été inclus dans les analyses (âge moyen $66 \pm ET 13$, 67% d'hommes). Le diagramme d'inclusion des patients est présenté dans la **Figure 8**.

Figure 8. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients



Le NIHSS médian à la phase initiale était à 3 (EI 2-6), et était corrélé au volume de l'infarctus cérébral ($r = 0.52$, $p < .001$, **Tableau 8**). Les autres scores cliniques sont détaillés dans le **Tableau 9**, ainsi que les caractéristiques démographiques et radiologiques des sujets. Cent soixante-dix patients (82%) avaient un mRS ≤ 2 à un an. Le mRS était corrélé à la MoCA ($r = -0.25$, $p = 0.003$), l'HAD ($r = 0.26$, $p = 0.003$), et au test de marche ($r = 0.31$, $p < .001$, **Tableau 10**). Les sous-groupes de patients divisés selon le côté de l'hémisphère cérébral touché par l'infarctus étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques (**Tableau 11**).

3.2. Relation entre les paramètres DTI de la SBAN et les scores cliniques à un an

Dans les analyses univariées, la FA SBAN était associée à la MoCA ($\beta = 0.23$, $p = 0.001$), au test d'Isaacs ($\beta = 0.27$, $p < .001$), au temps d'exécution du test de Zazzo ($\beta = -0.34$, $p < .001$), au nombre d'erreurs au test de Zazzo ($\beta = -0.25$, $p < .001$), au test de marche ($\beta = -0.31$, $p < .001$), et au mRS ($\beta = -0.29$, $p < .001$). La FA SBAN n'était pas associée à l'HAD (**Tableau 12**).

Dans les analyses multivariées (**Tableau 13**), les modèles incluant uniquement les biomarqueurs radiologiques ont montré une association significative entre la FA SBAN et les scores cognitifs, ainsi que le mRS ($\beta = -0.24$, $p = 0.005$). Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, la FA SBAN était restée indépendamment associée au mRS ($\beta = -0.24$, $p = 0.04$). Les modèles incluant les autres paramètres DTI ont montré des résultats similaires sur l'association entre la MD (**Tableau 14**), AD (**Tableau 15**) et RD (**Tableau 16**) de la SBAN et le mRS ($\beta = 0.27$, $p = 0.02$; $\beta = 0.25$, $p = 0.02$ et $\beta = 0.27$, $p = 0.01$, respectivement), quelque soit les autres biomarqueurs radiologiques et les facteurs démographiques. Par ailleurs, dans notre échantillon de patients ayant présenté des infarctus cérébraux, les volumes d'HSB et d'infarctus étaient aussi associés au pronostic cognitif et fonctionnel.

Tableau 8. Matrice de corrélations des potentiels prédicteurs des scores cliniques à un an (coefficients de Pearson)

	FA SBAN	MD SBAN	AD SBAN	RD SBAN	Volume HSB	Volume SG	Volume infarctus	Age	Homme	Niveau d'éducation
FA SBAN	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MD SBAN	-0.79**	1	-	-	-	-	-	-	-	-
AD SBAN	-0.65**	0.98**	1	-	-	-	-	-	-	-
RD SBAN	-0.84**	1**	0.95**	1	-	-	-	-	-	-
Volume HSB	-0.43**	0.37**	0.33**	0.38**	1	-	-	-	-	-
Volume SG	0.21	-0.19	-0.17	-0.2	-0.12	1	-	-	-	-
Volume infarctus	0.08	0.04	0.08	0.02	-0.1	0.04	1	-	-	-
Age	-0.46**	0.55**	0.55**	0.55**	0.31*	-0.45**	0.09	1	-	-
Homme	0.27*	-0.21	-0.17	-0.23	-0.14	-0.09	-0.11	-0.17	1	-
Niveau d'éducation	0.21	-0.2	-0.19	-0.2	-0.08	0.1	-0.07	-0.31**	0.12	1
NIHSS initial	-0.2	0.25*	0.25*	0.25*	0.19	-0.02	0.53**	0.17	-0.23	-0.15

Abréviations : SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, FA : fraction d'anisotropie, MD/AD/RD : diffusivité moyenne/axiale/radiale, NIHSS : "National Institute of Health Stroke Score".

* $p < 0.05$, ** $p < .001$.

Tableau 9. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des sujets

Données démographiques et facteurs de risque cardiovasculaires	N = 207
Age, moyenne \pm ET	66 \pm 13
Hommes, n (%)	138 (67)
Droitiers, n (%)	189 (91)
Niveaux éducationnels, n/184 (%)	
Aucun	3 (1)
Primaire	42 (23)
Collège/CAP	59 (32)
Lycée/BEP	31 (17)
Supérieur	49 (27)
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)	
Hypertension artérielle	100 (48)
Dyslipidémie	85 (41)
Tabagisme actif	52 (25)
Diabète	33 (16)
Fibrillation auriculaire	23 (11)
Evaluation clinique	
IQCODE, médiane (EI)	3 (3 – 3)
NIHSS à la phase initiale, médiane (EI)	3 (2 - 6)
MoCA à un an, médiane (EI)	25 (23 -28)
Test d'Isaacs à un an, médiane (EI)	32 (27 – 36)
Zazzo à un an : temps d'exécution (secondes), médiane (EI)	79 (61 – 104)
Zazzo à un an : nombre d'erreurs, médiane (EI)	1 (0 – 4)
HAD à un an, médiane (EI)	9 (6 – 13)
Test de marche à un an (secondes), médiane (EI)	8.87 (7.75 – 10.56)
mRS à un an: 0 – 1 – 2, n (%)	60 (29) – 65 (31) – 45 (22)
mRS à un an: 3 – 4 – 5, n (%)	25 (12) – 11 (5) – 1 (< 1)
Données radiologiques	
Hémisphère touché par l'infarctus, n (%)	
Gauche	98 (47)
Droit	97 (47)
Gauche et droit	12 (6)
Territoire artériel de l'infarctus, n (%)	

Artère cérébrale moyenne	157 (67)
Artère cérébrale postérieure	46 (20)
Artère cérébrale antérieure	21 (9)
Artère choroïdienne antérieure	9 (4)
Volume de l'infarctus (mL), médiane (EI)	8.5 (1.6 - 25.9)
Volume de substance grise (mL), médiane (EI)	635 (581 - 688)
Volume HSB (mL), médiane (EI)	3.7 (1.4 - 10.1)
FA SBAN, médiane (EI)	0.35 (0.33 - 0.37)
MD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	0.91 (0.87 - 0.98)
AD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	1.24 (1.2 - 1.31)
RD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	0.74 (0.7 - 0.81)

Abréviations : IQCODE : "Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly", NIHSS : "National Institute of Health Stroke Score", MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", HAD : "Hospital anxiety and depression", mRS : score modifié de Rankin, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SBAN : substance blanche d'apparence normale, FA : fraction d'anisotropie, MD/AD/RD : diffusivité moyenne/axiale/radiale, EI : écart interquartile.

Tableau 10. Matrice de corrélations des scores cognitifs globaux, thymiques, de l'équilibre et fonctionnels (coefficients de Pearson)

	MoCA	HAD	Test de marche	mRS
MoCA	1	-0.2*	-0.11	-0.25*
HAD	-	1	0.16	0.26*
Test de marche	-	-	1	0.31**
mRS	-	-	-	1

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", HAD : "Hospital anxiety and depression", mRS : score modifié de Rankin.

**p < 0.05, ** p < .001.*

Tableau 11. Caractéristiques des patients selon la latéralisation hémisphérique de leur infarctus cérébral

	Infarctus hémisphère droit N = 93	Infarctus hémisphère gauche N = 91	p
Données démographiques et facteurs de risque cardiovasculaires			
Age, moyenne ± ET	66.8 ± 12.8	64.1 ± 14.5	0.2
Hommes, n (%)	60 (64.5)	64 (70.3)	0.4
Niveaux éducationnels, n (%)			0.7
Aucun	1 (1.2)	2 (2.5)	
Primaire	24 (28.2)	16 (20.3)	
Collège/CAP	24 (28.2)	26 (32.9)	
Lycée/BEP	16 (18.8)	13 (16.5)	
Supérieur	20 (23.5)	22 (27.8)	
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)			
Hypertension artérielle	46 (49.5)	42 (46.2)	0.7
Dyslipidémie	37 (39.8)	39 (42.9)	0.7
Tabagisme actif	17 (18.3)	30 (33)	0.02
Diabète	17 (18.3)	13 (14.3)	0.5
Fibrillation auriculaire	12 (12.9)	8 (8.8)	0.4
Evaluation clinique			
IQCODE, médiane (EI)	3 (3-3)	3 (3-3.1)	0.5
NIHSS à la phase initiale, médiane (EI)	3 (1-7)	3 (2-5)	0.5
MoCA à un an, médiane (EI)	26 (24-28)	25 (21-28)	0.09
Test d'Isaacs à un an, médiane (EI)	33 (28-37)	30.5 (25.25-36)	0.09
Zazzo à un an : temps d'exécution (secondes), médiane (EI)	76.5 (61-103.25)	83 (60-108)	0.5
Zazzo à un an : nombre d'erreurs, médiane (EI)	1.5 (0.75-6)	1 (0-3)	0.04
HAD à un an, médiane (EI)	9 (6-13)	9 (6-14)	0.6
Test de marche à un an (secondes), médiane (EI)	8.9 (7.8-10.7)	8.8 (7.7-10.6)	0.8
mRS à un an: 0 – 1 – 2, n (%)	29 (31.2) -29 (31.2) -14 (15.1)	25 (27.5) -26 (28.6) -28 (30.8)	0.1
mRS à un an: 3 – 4 – 5, n (%)	12 (12.9) -8 (8.6) -1 (1)	9 (9.9) -3 (3.2) -0	
Données radiologiques			
Volume de l'infarctus (mL), médiane (EI)	7.3 (1.4-21.5)	5.7 (1.5-25.2)	1
Volume de substance grise (mL), médiane (EI)	632 (570-686)	639 (593-698)	0.3

Volume HSB (mL), médiane (EI)	3.8 (1.5-10.5)	3 (1.1-10)	0.6
FA SBAN, médiane (EI)	0.35 (0.33-0.36)	0.35 (0.33-0.37)	0.2
MD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	0.9 (0.88-0.97)	0.91 (0.86-0.98)	0.5
AD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	1.24 (1.21-1.29)	1.24 (1.2-1.3)	0.7
RD SBAN, médiane.10 ⁻³ mm ² /sec (EI)	0.74 (0.71-0.81)	0.74 (0.69-0.81)	0.5

Abréviations : IQCODE : “Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, MoCA : “Montreal Cognitive Assessment”, HAD : “Hospital anxiety and depression”, mRS : score modifié de Rankin, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SBAN : substance blanche d'apparence normale, FA : fraction d'anisotropie, MD/AD/RD : diffusivité moyenne/axiale/radiale, EI : écart interquartile.

Les patients gauchers n'ont pas été inclus. Le niveau éducationnel était disponible chez 85 et 79 patients pour les infarctus hémisphériques droits et gauches, respectivement.

Tableau 12. Prédicteurs des scores cliniques à un an : analyses univariées

	MoCA	Test d'Isaacs	Zazzo: temps	Zazzo: erreurs	HAD	Test de marche	mRS
FA SBAN	0.23 (0.1)**	0.27 (0.14)**	-0.34 (0.89)**	-0.25 (0.11)**	-0.07 (0.14)	-0.31 (0.12)**	-0.29 (0.04)**
MD SBAN	-0.31 (3.44)**	-0.34 (4.75)**	0.31 (30.7)**	0.27 (3.66)**	0.07 (4.9)	0.12 (4.47)	0.33 (1.37)**
AD SBAN	-0.31 (3.73)**	-0.34 (5.15)**	0.3 (33.4)**	0.26 (3.97)**	0.08 (5.3)	0.05 (4.82)	0.33 (1.52)**
RD SBAN	-0.31 (3.27)**	-0.34 (4.52)**	0.32 (29.1)**	0.27 (3.48)**	0.07 (4.65)	0.14 (4.23)	0.33 (1.3)**
Volume HSB	-0.25 (0.02)*	-0.27 (0.03)**	0.27 (0.2)**	0.16 (0.03)	0.13 (0.03)	0.37 (0.03)**	0.25 (0.006)*
Volume SG	0.16 (0.008)*	0.11 (0.01)*	-0.18 (0.07)*	-0.14 (0.008)*	0.02 (0.01)	-0.12 (0.01) [§]	-0.05 (0.002)
Volume infarctus	-0.3 (0.01)**	-0.2 (0.02)*	0.15 (0.1)	0.22 (0.01)*	0.04 (0.01)	-0.02 (0.02)	0.29 (0.003)**
Latéralité infarctus	0.56 (0.57)	0.86 (0.79)	-0.63 (5)	1.37 (0.58)*	-0.21 (0.76)	0.17 (0.63)	0.04 (0.2)
Age	-0.28 (0.02)**	-0.31 (0.03)**	0.41 (0.2)**	0.25 (0.03)**	0.02 (0.03)	0.27 (0.03)**	0.15 (0.006)*
Homme	0.07 (0.7)	0.11 (1)	-0.23 (6.2)*	-0.22 (0.7)*	-0.18 (0.95)*	-0.1 (0.84)	-0.12 (0.18) [§]
Niveau d'éducation	0.29 (0.3)**	0.29 (0.4)**	-0.27 (2.6)**	-0.26 (0.3)**	-0.27 (0.4)**	-0.14 (0.35) [§]	-0.07 (0.08)

Les résultats sont exprimés en β (ES).

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", HAD : "Hospital anxiety and depression", mRS : score modifié de Rankin, SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, FA : fraction d'anisotropie, MD/AD/RD : diffusivité moyenne/axiale/radiale.

[§] $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < .001$.

Tableau 13. Prédicteurs des scores cliniques à un an : analyses multivariées comprenant la FA

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs		Test de marche		mRS	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
<i>Modèle radiologique</i>												
FA SBAN	0.14 (0.11)	0.1	0.19 (0.15)	0.02	-0.26 (0.96)	0.002	-0.21 (0.12)	0.01	-0.17 (0.14)	0.1	-0.24 (0.05)	0.005
Volume HSB	-0.21 (0.34)	0.008	-0.2 (0.49)	0.02	0.17 (3.06)	0.03	0.09 (0.37)	0.3	0.28 (0.47)	0.002	0.18 (0.15)	0.07
Volume SG	0.11 (0.1)	0.1	0.06 (0.14)	0.4	-0.12 (0.91)	0.07	-0.1 (0.11)	0.3	-0.06 (0.12)	0.8	0.01 (0.04)	0.6
Volume infarctus	-0.33 (0.12)	< .001	-0.24 (0.19)	0.001	0.19 (1.05)	0.01	0.24 (0.13)	0.001	0.03 (0.2)	0.8	0.33 (0.05)	< .001
<i>Modèle clinico-radiologique</i>												
FA SBAN	-0.05 (0.11)	1	-0.01 (0.16)	1	-0.09 (1.06)	0.5	-0.02 (0.13)	0.9	-0.1 (0.15)	1	-0.24 (0.05)	0.04
Volume HSB	-0.29 (0.31)	< .001	-0.26 (0.46)	0.005	0.1 (3.04)	0.5	0.11 (0.38)	0.6	0.28 (0.53)	0.01	0.18 (0.16)	0.2
Volume SG	0.02 (0.1)	1	-0.05 (0.15)	1	-0.02 (1.01)	0.8	-0.07 (0.13)	0.8	-0.05 (0.14)	1	-0.05 (0.05)	1
Volume infarctus	-0.37 (0.1)	< .001	-0.2 (0.18)	0.02	0.13 (1.01)	0.3	0.22 (0.13)	0.01	-0.005 (0.22)	1	0.35 (0.06)	< .001
Age	-0.15 (0.03)	0.3	-0.19 (0.04)	0.1	0.3 (0.26)	0.003	0.1 (0.03)	0.8	0.08 (0.04)	1	-0.05 (0.01)	1
Homme	-0.05 (0.63)	1	-0.04 (0.95)	1	-0.13 (6.16)	0.3	-0.16 (0.76)	0.2	-0.07 (0.88)	1	-0.01 (0.31)	1
Niveau éducationnel	0.21 (0.25)	0.01	0.19 (0.38)	0.04	-0.12 (2.47)	0.3	-0.17 (0.31)	0.1	-0.06 (0.35)	1	0.01 (0.12)	1

Les résultats ont été corrigés des comparaisons multiples (méthode de Holm-Bonferroni).

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, FA : fraction d'anisotropie.

Tableau 14. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels à un an : analyses multivariées comprenant la MD

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs		mRS	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
<i>Modèle radiologique</i>										
MD SBAN	-0.21 (3.53)	0.007	-0.26 (5.03)	0.001	0.21 (32.4)	0.01	0.2 (3.89)	0.02	0.25 (1.51)	0.002
Volume HSB	-0.2 (0.33)	0.008	-0.19 (0.46)	0.01	0.21 (3.01)	0.01	0.1 (0.36)	0.3	0.2 (0.14)	0.03
Volume SG	0.09 (0.1)	0.1	0.05 (0.14)	0.5	-0.12 (0.92)	0.06	-0.1 (0.11)	0.3	0.01 (0.04)	0.6
Volume infarctus	-0.31 (0.12)	< .001	-0.22 (0.19)	0.003	0.16 (1.06)	0.03	0.22 (0.13)	0.005	0.31 (0.05)	< .001
<i>Modèle clinico-radiologique</i>										
MD SBAN	-0.03 (0.72)	1	-0.05 (5.62)	1	0.03 (36.8)	1	0.02 (4.54)	1	0.27 (1.87)	0.02
Volume HSB	-0.27 (0.3)	0.001	-0.24 (0.45)	0.007	0.11 (2.99)	0.3	0.11 (0.37)	0.5	0.2 (0.15)	0.1
Volume SG	0.02 (0.1)	1	-0.05 (0.15)	1	-0.02 (1.02)	1	-0.07 (0.13)	1	-0.07 (0.05)	1
Volume infarctus	-0.37 (0.1)	< .001	-0.21 (0.18)	0.02	0.12 (1.01)	0.3	0.22 (0.12)	0.01	0.33 (0.05)	< .001
Age	-0.12 (0.03)	0.7	-0.16 (0.04)	0.3	0.31 (0.27)	0.004	0.09 (0.03)	1	-0.1 (0.01)	1
Homme	-0.06 (0.62)	1	-0.04 (0.93)	1	-0.14 (6.08)	0.2	-0.16 (0.75)	0.2	-0.03 (0.31)	1
Niveau éducationnel	0.2 (0.25)	0.01	0.19 (0.38)	0.04	-0.13 (2.47)	0.3	-0.17 (0.3)	0.1	0.002 (0.12)	1

Les résultats ont été corrigés des comparaisons multiples (méthode de Holm-Bonferroni).

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, MD : diffusivité moyenne.

Tableau 15. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels : analyses multivariées comprenant l'AD

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs		mRS	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
<i>Modèle radiologique</i>										
MD SBAN	-0.2 (3.79)	0.007	-0.25 (5.39)	0.001	0.19 (35)	0.02	0.18 (4.19)	0.04	0.24 (1.64)	0.003
Volume HSB	-0.21 (0.32)	0.007	-0.2 (0.46)	0.007	0.22 (2.99)	0.008	0.11 (0.36)	0.2	0.21 (0.14)	0.02
Volume SG	0.1 (0.1)	0.1	0.05 (0.14)	0.4	-0.13 (0.92)	0.05	-0.1 (0.11)	0.2	0.01 (0.04)	0.7
Volume infarctus	-0.3 (0.12)	< .001	-0.21 (0.19)	0.005	0.16 (1.07)	0.04	0.21 (0.13)	0.007	0.3 (0.05)	< .001
<i>Modèle clinico-radiologique</i>										
MD SBAN	-0.03 (3.93)	1	-0.06 (5.91)	1	0.02 (39)	1	0.02 (4.81)	1	0.25 (2.03)	0.02
Volume HSB	-0.27 (0.3)	0.009	-0.24 (0.45)	0.006	0.12 (2.98)	0.3	0.11 (0.37)	0.5	0.21 (0.15)	0.08
Volume SG	0.02 (0.1)	1	-0.05 (0.15)	1	-0.02 (1.02)	1	-0.07 (0.13)	1	-0.07 (0.05)	1
Volume infarctus	-0.37 (0.1)	< .001	-0.21 (0.18)	0.02	0.12 (1.01)	0.3	0.22 (0.12)	0.01	0.32 (0.05)	< .001
Age	-0.11 (0.03)	0.8	-0.16 (0.04)	0.4	0.32 (0.28)	0.004	0.09 (0.03)	1	-0.1 (0.01)	0.9
Homme	-0.06 (0.62)	1	-0.04 (0.93)	1	-0.15 (6.05)	0.2	-0.16 (0.75)	0.1	-0.04 (0.3)	1
Niveau éducationnel	0.2 (0.25)	0.01	0.19 (0.38)	0.04	-0.13 (2.47)	0.3	-0.17 (0.3)	0.1	-0.0005 (0.1)	1

Les résultats ont été corrigés des comparaisons multiples (méthode de Holm-Bonferroni).

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, AD : diffusivité axiale.

Tableau 16. Prédicteurs des scores cognitifs et fonctionnels : analyses multivariées comprenant la RD

	MoCA		IST		ZCT : time		ZCT : errors		mRS	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
<i>Modèle radiologique</i>										
MD SBAN	-0.21 (3.36)	0.008	-0.26 (4.79)	0.001	0.22 (30.8)	0.01	0.21 (3.7)	0.01	0.25 (1.44)	0.002
Volume HSB	-0.2 (0.33)	0.008	-0.19 (0.47)	0.02	0.2 (3.02)	0.01	0.1 (0.36)	0.3	0.19 (0.14)	0.03
Volume SG	0.09 (0.1)	0.1	0.05 (0.14)	0.5	-0.12 (0.92)	0.07	-0.09 (0.11)	0.3	0.02 (0.04)	0.6
Volume infarctus	-0.31 (0.12)	< .001	-0.22 (0.19)	0.002	0.16 (1.06)	0.02	0.22 (0.13)	0.004	0.31 (0.05)	< .001
<i>Modèle clinico-radiologique</i>										
MD SBAN	-0.02 (3.55)	1	-0.05 (5.37)	1	0.04 (35)	1	0.02 (4.33)	1	0.27 (1.77)	0.01
Volume HSB	-0.27 (0.3)	0.001	-0.25 (0.45)	0.007	0.11 (3)	0.3	0.11 (0.37)	0.6	0.2 (0.15)	0.1
Volume SG	0.02 (0.1)	1	-0.05 (0.15)	1	-0.02 (1.02)	1	-0.07 (0.13)	1	-0.06 (0.05)	1
Volume infarctus	-0.37 (0.1)	< .001	-0.21 (0.18)	0.02	0.12 (1.01)	0.3	0.22 (0.12)	0.01	0.33 (0.05)	< .001
Age	-0.12 (0.03)	0.6	-0.17 (0.04)	0.3	0.31 (0.27)	0.004	0.09 (0.03)	1	-0.1 (0.01)	1
Homme	-0.06 (0.62)	1	-0.04 (0.94)	1	-0.14 (6.09)	0.2	-0.16 (0.75)	0.2	-0.03 (0.31)	1
Niveau éducationnel	0.2 (0.25)	0.01	0.19 (0.38)	0.04	-0.13 (2.47)	0.3	-0.17 (0.31)	0.1	0.003 (0.12)	1

Les résultats ont été corrigés des comparaisons multiples (méthode de Holm-Bonferroni).

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", mRS : score modifié de Rankin, SBAN : substance blanche d'apparence normale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, SG : substance grise, RD : diffusivité radiale.

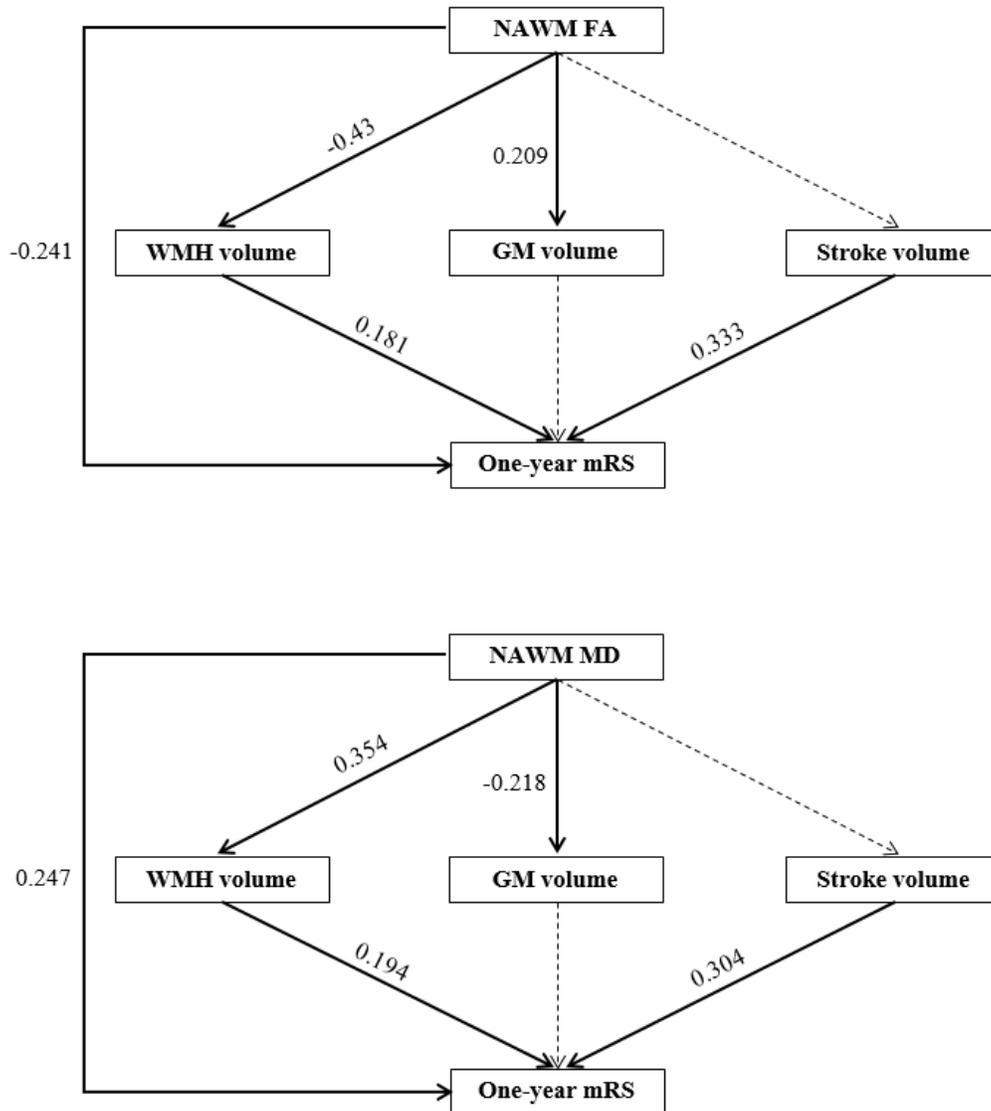
3.3. Analyses de médiation

Les analyses de médiation ont été effectuées en intégrant les volumes d'infarctus, des HSB et de substance grise comme médiateurs. Le modèle avec la FA SBAN avait un bon ajustement : $X^2 = 7.4$, degrés de liberté = 6, $p = 0.286$; « comparative fit index » = 0.993, « root mean square error of approximation » = 0.034, et « standardized root mean square residual » = 0.041. Des valeurs élevées de FA SBAN étaient associées à un bon pronostic fonctionnel directement ($\beta = -0.241$, $p = 0.001$), et indirectement par la médiation du volume des HSB (**Figure 9**). Dans le but de comparer quelle voie était plus importante dans la prédiction du pronostic fonctionnel, nous avons comparé les coefficients β des voies directe et indirecte, après avoir calculé le coefficient de la voie indirecte : -0.43 pour la voie entre la FA SBAN et le volume des HSB x 0.181 pour la voie entre le volume des HSB et le mRS. Le coefficient β de la voie indirecte était de -0.078, alors que le coefficient de la voie directe était de -0.241, suggérant une plus grande importance de la voie directe. Par ailleurs, la FA SBAN était associée au mRS sans passer par les volumes d'infarctus et de substance grise, bien qu'il ait été observé une association positive entre la FA SBAN et le volume de substance grise ($\beta = 0.209$, $p = 0.002$).

Le modèle incluant la MD ($X^2 = 11.2$, degrés de liberté = 6, $p = 0.081$, « comparative fit index » = 0.974, « root mean square error of approximation » = 0.06, et « standardized root mean square residual » = 0.048) a montré des résultats similaires (**Figure 9**). La MD SBAN avait un effet direct sur le mRS ($\beta = 0.247$, $p < .001$), et un effet indirect médié par le volume des HSB. Le coefficient β de la voie directe était plus important que celui de la voie indirecte ($\beta = 0.354 \times 0.194 = 0.069$).

Les modèles incluant l'AD et la RD ont également montré des résultats similaires (**Figure 10**).

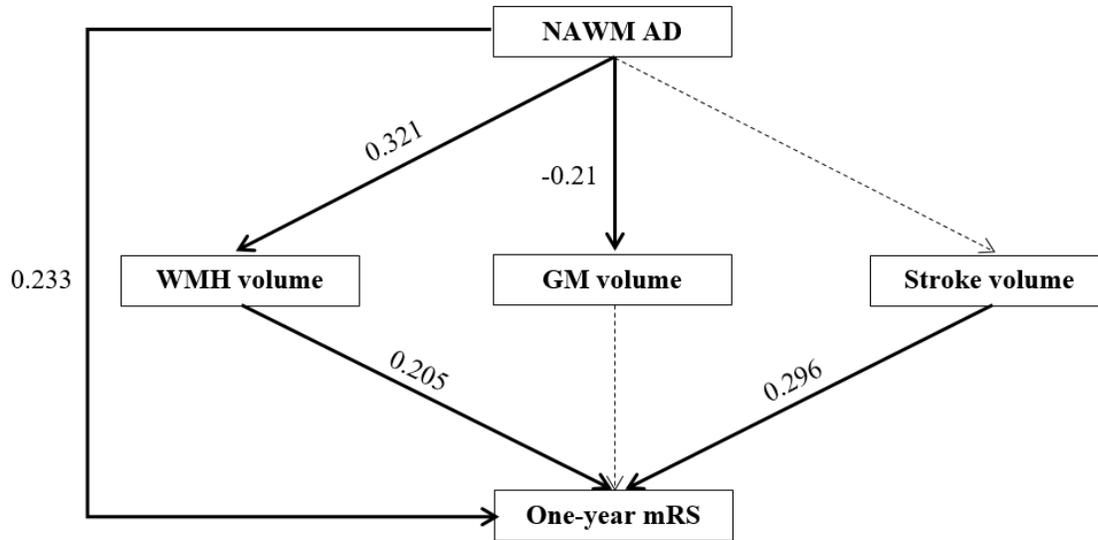
Figure 9. Diagramme schématique des analyses de médiation sur l'effet de la FA et MD SBAN sur le pronostic fonctionnel



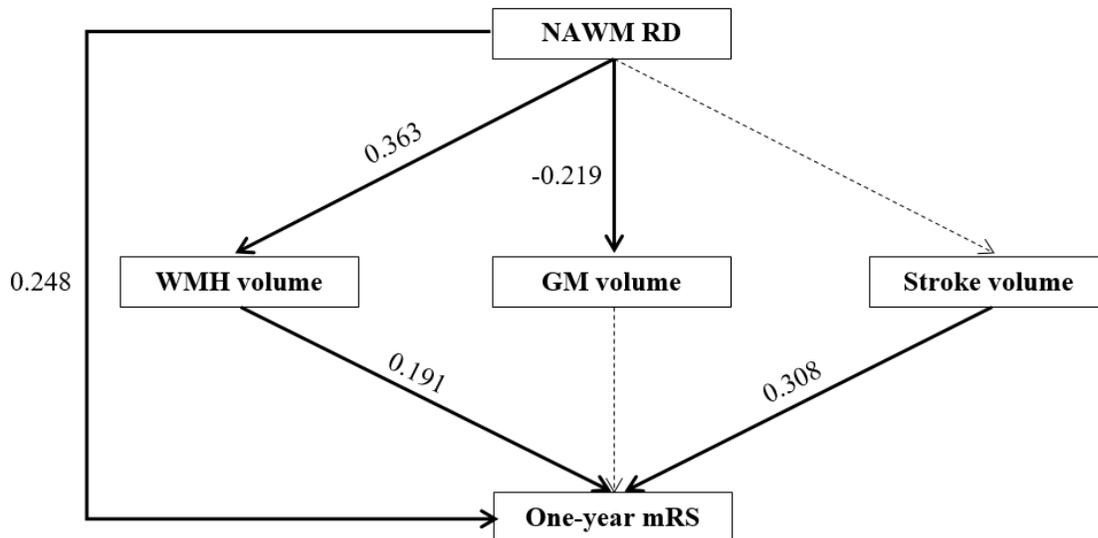
Les chiffres représentent les coefficients standardisés β . Les lignes continues représentent les voies statistiquement significatives ($p < 0.05$), et les lignes en pointillées sont les voies non statistiquement significatives. L'âge et le sexe ont été entrés en covariables.

Abréviations : NAWM : SBAN, WMH : HSB, GM : substance grise, FA : fraction d'anisotropie, MD : diffusivité moyenne, mRS : score modifié de Rankin.

Figure 10. Diagramme schématique des analyses de médiation sur l'effet de l'AD et RD SBAN sur le pronostic fonctionnel



$X^2 = 12.2$, degrees of freedom = 6, $p = 0.058$, comparative fit index = 0.969, and standardized root mean square residual = 0.05.



$X^2 = 10.7$, degrees of freedom = 6, $p = 0.099$, comparative fit index = 0.977, and standardized root mean square residual = 0.047.

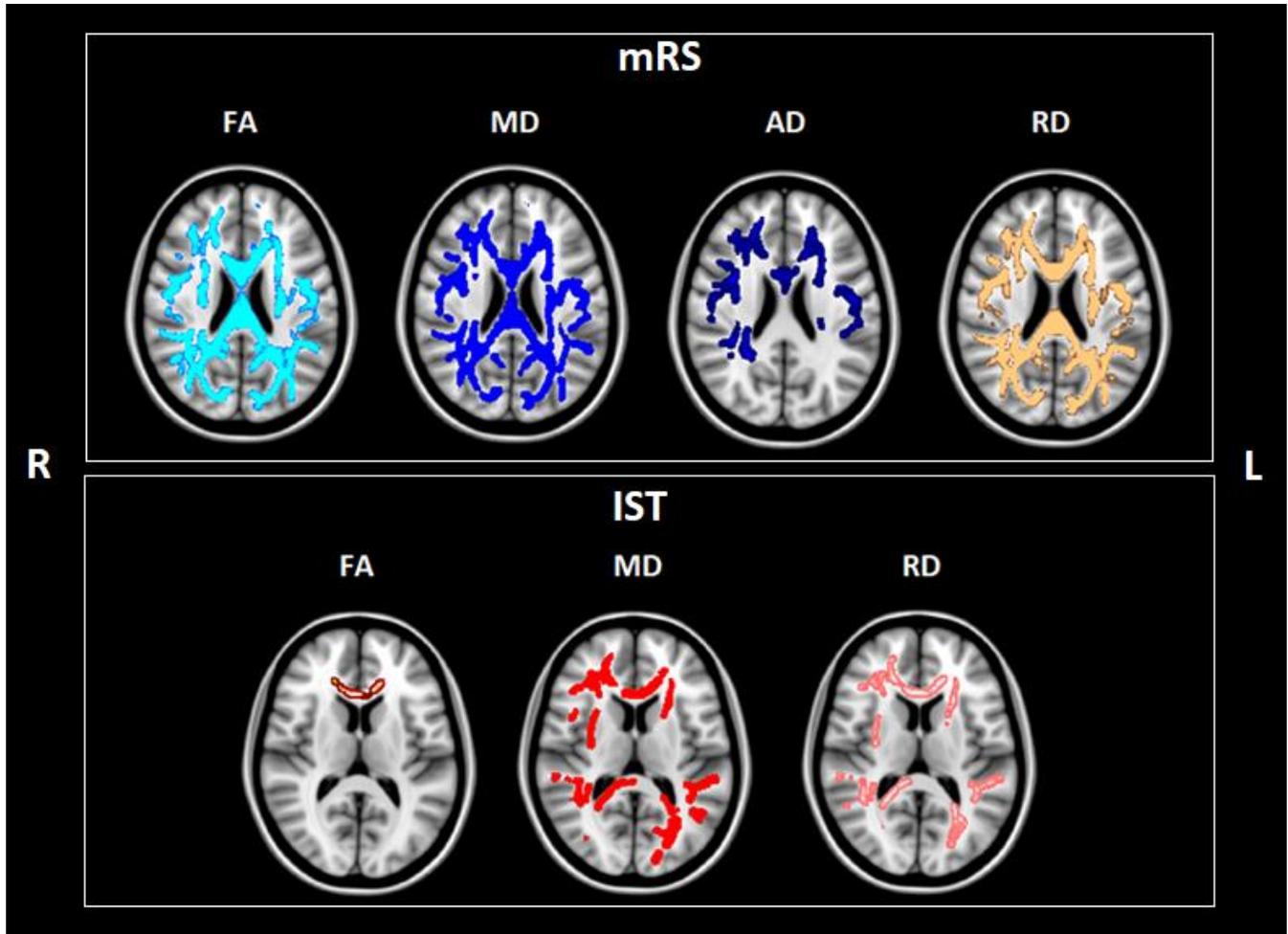
3.4. Analyses TBSS

Dans le groupe des infarctus hémisphériques droits, des scores mRS élevés (correspondants à de mauvais pronostics fonctionnels) étaient associés à de basses valeurs de FA, et à des valeurs élevées de MD, AD, RD dans des régions étendues de substance blanche, quelque soit le volume d'infarctus, des HSB, de substance grise, l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. De moins bonnes performances au test d'Isaacs étaient associées à de basses valeurs de FA dans le corps calleux, et des valeurs élevées de MD et RD dans des régions étendues de substance blanche (**Figure 11** et **Tableau 17**).

Il n'a pas été trouvé d'association avec la MoCA, le test de Zazzo, l'HAD, et le test de marche.

Il n'a pas été trouvé d'association dans le groupe des infarctus hémisphériques gauches.

Figure 11. Faisceaux de substance blanche associés au mRS et au test d'Isaacs dans le groupe des infarctus hémisphériques droits



L'analyse TBSS a montré dans le groupe des infarctus hémisphériques droits une association négative entre le mRS et la FA, et une association positive entre le mRS, la MD, AD et RD. Une association positive a été trouvée entre les performances au test d'Isaacs (IST) et la FA (forceps mineur), et une association négative a été trouvée entre ce test, la MD et RD. Les résultats ont été ajustés aux volumes des infarctus cérébraux, des HSB, de la substance grise, de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation ($p < 0.05$ corrigé des comparaisons multiples TFCE et 5000 permutations).

R = right (droit), L = left (gauche).

Tableau 17. Identification des faisceaux de substance blanche associés avec le mRS et le test d'Isaacs dans le groupe des infarctus hémisphériques droits

Scores	Paramètres DTI	Faisceaux de substance blanche
mRS	FA, MD, AD, RD	BL inferior longitudinal fasciculus BL uncinata fasciculus BL inferior fronto-occipital fasciculus BL corticospinal tract BL anterior thalamic radiations Corpus callosum BL superior longitudinal fasciculus BL cingulum
Test d'Isaacs	FA	Forceps minor, corpus callosum Left cingulum
Test d'Isaacs	MD, RD	Forceps minor, corpus callosum BL uncinata fasciculus BL anterior thalamic radiations BL inferior longitudinal fasciculus BL inferior fronto-occipital fasciculus BL cingulum BL superior longitudinal fasciculus Forceps major, corpus callosum BL corticospinal tract

Abréviations : mRS : score modifié de Rankin, DTI : “diffusion tensor imaging”, FA : fraction d'anisotropie, MD/AD/RD : diffusivité moyenne, axiale, radiale, BL : bilatéral.

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Les principaux résultats de cette étude sont que : *i)* l'intégrité de la SBAN est un facteur prédictif indépendant du pronostic fonctionnel à un an d'un infarctus cérébral ; *ii)* l'intégrité de la SBAN est un biomarqueur radiologique additionnel associé au pronostic cognitif ; *iii)* l'influence de l'intégrité de la SBAN dans le domaine des fonctions exécutives est dépendante de la localisation de l'infarctus cérébral, étant uniquement observée dans les infarctus hémisphériques droits.

De façon similaire à ces résultats, Etherton *et al.* (132) ont démontré dans un large échantillon de patients ayant présenté un infarctus cérébral, que les anomalies microstructurales de la SBAN dans l'hémisphère controlatéral à l'infarctus étaient associées à un moins bon pronostic fonctionnel à trois mois, alors que le volume des HSB ne l'était pas. Concernant la cognition, Kliper *et al.* (25) ont démontré un rôle pertinent de l'intégrité de la SBAN dans les fonctions cognitives globales après un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral, quelque soit le volume de la lésion ischémique. Dans notre étude, nous avons utilisé les valeurs moyennes des paramètres DTI dans la SBAN des deux hémisphères, lésé et non lésé. Cependant, nous pouvons supposer que ces valeurs extraites de la SBAN sont liées au nombre et à la localisation des voxels inclus dans les masques de SBAN, qui sont étroitement liées à la localisation et au volume de l'infarctus et des HSB. Pour surmonter ce problème, nous avons ajouté le volume de la SBAN dans les modèles, ce qui n'a pas changé les résultats, suggérant un rôle prédominant de la sévérité de la désorganisation microstructurale non lié au volume des régions concernées. Pour ce qui est de l'association entre l'intégrité de la SBAN et le mRS, nous avons trouvé une implication de faisceaux diffus de substance blanche dans des régions étendues. Le mRS est un score évaluant globalement le pronostic, englobant les fonctions motrices et cognitives. Ainsi, il n'était pas surprenant d'identifier des faisceaux de substance blanche rapportés comme étant impliqués dans le pronostic moteur et cognitif après un AVC (133,134), tels que le corps calleux, le faisceau cortico-spinal, le faisceau longitudinal supérieur, les radiations thalamiques, le cingulum, ou le faisceau fronto-occipital inférieur.

De plus, dans les analyses TBSS réalisées selon le côté de l'hémisphère cérébral lésé, ces résultats n'ont été observés que dans le groupe des infarctus hémisphériques droits. De même, un complément

d'analyses de médiation a montré un effet persistant de l'intégrité de la SBAN sur le mRS uniquement dans les infarctus hémisphériques droits (résultats non présentés). Au-delà du volume de l'infarctus, la localisation de la lésion a été rapportée comme étant associée au pronostic, les lésions hémisphériques gauches étant associées à un moins bon pronostic (39,135,136). L'absence d'influence de l'intégrité de la SBAN sur le pronostic fonctionnel et cognitif après un infarctus hémisphérique gauche peut être le reflet de l'influence des troubles du langage, même lorsqu'ils ne paraissent pas être significatifs lors des évaluations cliniques. En effet, les troubles du langage peuvent altérer les résultats de tests cognitifs non spécifiques, et ainsi perturber l'identification de troubles cognitifs et retentir sur le pronostic fonctionnel. Nos résultats soulignent cependant l'importance de l'intégrité de la SBAN dans le pronostic lorsque des localisations stratégiques sont épargnées.

Concernant le pronostic thymique, aucun des biomarqueurs radiologiques évalués n'a été associé à l'HAD, suggérant qu'au-delà des lésions parenchymateuses cérébrales, le stress aigu et les difficultés d'adaptation au nouveau handicap sont des facteurs plus pertinents du pronostic thymique après un infarctus cérébral.

4.2. Hypothèse d'une maladie cérébrovasculaire « invisible »

Le rôle de l'intégrité de la SBAN dans le fonctionnement global et cognitif a été rapporté dans de larges populations de sujets âgés sains (137–139). En effet, il a été rapporté que l'altération de l'intégrité de la SBAN était associée à un dysfonctionnement dans les activités de la vie quotidienne (137), et à un plus grand risque de mortalité (138). De même, Vernooij et *al.* (139) ont rapporté une association entre les paramètres DTI de la SBAN et les performances cognitives dans les domaines de la vitesse de traitement, les fonctions exécutives, la cognition globale, ainsi que la vitesse motrice. Il a été suggéré que les changements microstructuraux dans la SBAN étaient la première étape d'une maladie de la substance blanche progressive, incluant des processus vasculaires et dégénératifs (127,140). Dans le sens de cette hypothèse, les analyses de médiation ont montré, non seulement un effet direct des paramètres DTI de la SBAN sur le mRS, mais aussi un effet indirect passant par le volume des HSB, qui était associé au paramètre DTI de la SBAN. Ainsi, les anomalies microstructurales mesurées précocement après un infarctus cérébral dans la SBAN, pourraient être liées à la présence d'une maladie cérébrovasculaire

sous-jacente et invisible sur des séquences IRM conventionnelles, reflétant le premier pas vers l'apparition d'anomalies macrostructurales de la substance blanche.

Par ailleurs, outre la présence de processus vasculo-dégénératifs débutants au sein de la SBAN, l'hypothèse de faibles volumes corticaux en conséquence de l'altération microstructurale de la SBAN n'est pas clairement établie. Les analyses de médiation ont montré un effet direct des paramètres DTI de la SBAN sur les volumes de substance grise, suggérant une relation entre l'altération microstructurale de la SBAN et l'atrophie corticale. En concordance avec cette hypothèse, Jang et *al.* (141) ont observé chez des sujets ayant une maladie cérébrovasculaire sous-corticale, une corrélation entre les paramètres DTI de régions étendues de substance blanche et l'épaisseur corticale des régions fronto-temporo-pariétales. Il avait aussi été trouvé une relation entre l'altération de l'AD de la substance blanche sous-corticale et l'épaisseur corticales des régions frontales et temporales. Néanmoins, les HSB et la SBAN n'avaient pas été différenciés, et des études longitudinales sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse causale de l'altération microstructurale de la SBAN sur les volumes de substance grise. Nous avons aussi observé que l'intégrité de la SBAN avait un effet sur le mRS qui n'était pas médié par le volume de substance grise. Cette observation a aussi été rapportée chez des patients avec des troubles cognitifs sous-corticaux et/ou neurodégénératifs (142,143). En effet, Kim et *al.* ont décrit une association entre la diminution de la FA dans des régions spécifiques et l'équilibre (142), ou les fonctions exécutives (143), qui n'était pas médiée par l'atrophie cérébrale, suggérant que l'intégrité microstructurale de la substance blanche expliquait une partie substantielle des performances cliniques, en plus des marqueurs d'atrophie cérébrale.

De plus, contrairement au mRS, nous avons observé que les paramètres DTI de la SBAN dans l'ensemble de la population n'étaient plus associés aux scores cognitifs après ajustement sur les facteurs démographiques. Outre la potentielle influence de la localisation de l'infarctus comme discuté plus haut, ceci peut aussi être dû au rôle de l'âge et du niveau d'éducation, qui sont des facteurs connus comme étant associés à l'intégrité de la substance blanche chez le sujet sain (144). Ainsi, nos résultats suggèrent que la réserve cognitive et les anomalies microstructurales de la substance blanche liées à l'âge pourraient constituer des facteurs de vulnérabilité impactant le pronostic cognitif.

4.3. Hypothèse de l'altération de l'intégrité de la SBAN en conséquence à l'infarctus cérébral

En plus de l'hypothèse d'une maladie cérébrovasculaire débutante, invisible sur les séquences d'imagerie conventionnelle, il a été suggéré que les paramètres DTI pouvaient être altérés à proximité de l'infarctus cérébral ou dans l'hémisphère controlatéral par le biais du diaschisis (145,146). L'interruption de faisceaux de substance blanche à distance de l'infarctus peut avoir des conséquences sur les performances cognitives et motrices (28,133,145,147). En effet, il a été rapporté que les patients avec des troubles cognitifs post-infarctus cérébral avaient des valeurs plus basses de FA dans les hémisphères lésés et non lésés, des mois à des années après l'AVC (133,145). En concordance avec ces résultats, nous avons observé des résultats similaires dans les hémisphères lésés et non lésés pour le mRS et le test d'Isaacs dans les analyses TBSS, suggérant une altération de l'intégrité microstructurale de la SBAN à proximité et à distance de la lésion ischémique. De ce fait, il est probable que les récents changements suivant l'infarctus cérébral au sein de la SBAN inhibent les mécanismes de compensation, empêchant la réactivation des régions désafférentées et la plasticité cérébrale, et contribuant ainsi à une moins bonne récupération. Cependant, des évaluations longitudinales de la SBAN et de la récupération clinique sont nécessaires avant d'affirmer cette hypothèse d'une association entre l'altération de l'intégrité microstructurale de la SBAN provoquée par l'AVC et la récupération clinique.

4.4. Limites

Les mêmes limites que celles énoncées dans le premier chapitre, à savoir l'inclusion finale d'une population sélectionnée d'infarctus mineurs à modérés, et les limites de l'évaluation cognitive sont à considérer avant la généralisation des résultats.

5. Conclusion

L'intégrité de la SBAN fait partie des biomarqueurs d'imagerie pouvant aider à la prédiction précoce du pronostic après un infarctus cérébral, et pourrait être ajoutée aux potentielles cibles à suivre dans les

essais thérapeutiques visant à développer des agents neuroprotecteurs. L'intégrité de la SBAN est aussi un biomarqueur radiologique du pronostic cognitif, mais avec un poids moins important face à l'âge, au niveau d'éducation, ou à la localisation de l'infarctus. D'autres études longitudinales sont nécessaires afin de suivre les modifications dans le temps de la SBAN, et l'évolution des HSB.

Chapitre III

*Les microinfarctus cérébraux corticaux :
des biomarqueurs associés à un ralentissement de
la récupération cognitive après un infarctus
cérébral*

1. Introduction

Outre l'influence des lésions de la substance blanche et l'atrophie corticale dans le pronostic post-AVC, d'autres lésions structurelles telles que les microinfarctus cérébraux (MIC) corticaux peuvent être considérés. Les MIC corticaux chroniques sont des lésions de 0.2 à 3 mm de diamètre (148) correspondant à des régions délimitées de perte neuronale, nécrose et gliose, pouvant prendre un aspect de cavitation, associée ou non à la présence de cellules inflammatoires tels que des macrophages (149). Ces MIC ont souvent été associés à d'autres pathologies. Dans la revue d'études anatomopathologiques de Brundel et *al.* (150), la prévalence des MIC était de 62% chez les patients ayant un diagnostic de démence vasculaire, 43% chez ceux ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer, et de 24% chez des sujets âgés sans diagnostic de démence. Alors que la localisation sous-corticale de ces lésions a été associée à la présence d'athérosclérose et d'artériolosclérose, la localisation corticale a été associée à la présence d'angiopathie amyloïde cérébrale (151). Dans des modèles animaux, il a été suggéré que les MIC pouvaient entraîner des dysfonctionnements de connectivités anatomique et fonctionnelle en péri-lésionnel et à distance des lésions par l'interruption de réseaux neuronaux. Ces dysfonctionnements seraient secondaires à la dépression propagée suite à l'ischémie, aux dommages axonaux, à la réduction de la densité des épines dendritiques, la démyélinisation, la rupture de barrière hémato-encéphalique, la formation de gliose astrocytaire, ainsi que la perturbation du drainage glymphatique (149).

Les MIC corticaux ont été rapportés en premier lieu sur des examens anatomopathologiques cérébraux, puis sur des IRM cérébrales de haute résolution 7 Tesla. Plus récemment, ils ont été observés sur des IRM 3 Tesla, permettant ainsi leur évaluation en routine clinique (152). Dans de larges cohortes de sujets issus de la population générale ou de centres mémoires, les MIC corticaux ont été associés à l'âge, l'hypertension artérielle (153,154), la dyslipidémie (155), la présence radiologique d'une maladie des petites artères, de séquelles d'AVC corticaux, d'athérome intra-crânien, et à un moindre volume cérébral (153,155). La relation entre les MIC corticaux et le pronostic après un infarctus cérébral a été peu étudiée (156), mais Hilal et *al.* (153), ont observé dans une large cohorte de 861 sujets sains, une association entre les MIC corticaux et la présence de troubles cognitifs modérés (OR 3), ainsi que la présence de démence (OR 17). Ces associations étaient indépendantes du volume des HSB, des microbleeds, des infarctus corticaux, de l'athérome intracrânien, de l'âge, du genre et du niveau d'éducation. Les domaines cognitifs les plus touchés étaient la mémoire visuelle et verbale, les fonctions exécutives, ainsi que le

langage. L'atteinte d'autres domaines a également été décrite, comme les fonctions visuoconstructives. De plus, une influence du nombre de MIC corticaux a été suggérée, avec une association rapportée entre la présence d'au moins trois MIC corticaux et les performances sur les fonctions exécutives (155). Cependant, la contribution des MIC corticaux dans le pronostic cognitif après un infarctus cérébral est encore incertaine.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le rôle des MIC corticaux chroniques identifiés sur une IRM cérébrale 3 Tesla dans le pronostic cognitif à un an d'un infarctus cérébral.

2. Matériels et méthodes

2.1. Evaluation clinique

Les évaluations neuropsychologiques effectuées à M0, M3 et M12 ont été analysées (MoCA, test d'Isaacs, test de Zazzo, ainsi que l'HAD).

2.2. Protocole d'imagerie

Les séquences suivantes ont été utilisées : T1-wi, FLAIR, DWI et imagerie de susceptibilité magnétique.

2.3. Analyse de l'imagerie

2.3.1. MIC corticaux

Les MIC corticaux ont été identifiés selon les critères décrits par van Dalen *et al.* (154) par deux lecteurs ayant plus de cinq années d'expérience, un neuroradiologue (Gosuke Okubo) et un neurologue (Sharmila Sagnier). Les MIC corticaux ont été détectés par chaque lecteur de façon séparée, et ont été finalement retenus après accord des deux lecteurs. Les MIC corticaux étaient définis par des lésions strictement

intra-corticales de moins de 5 mm de diamètre, apparaissant en hyposignal sur les séquences T1, et en hyper ou isosignal sur les séquences FLAIR. Les lésions en hyposignal sur les séquences FLAIR, suggérant des lésions hémorragiques ou des vaisseaux (et confirmées sur les séquences de susceptibilité magnétique) n'ont pas été retenues, de même que les espaces péri-vasculaires dilatés de la substance blanche se prolongeant dans le cortex. Les MIC corticaux ont été classés selon leur distribution dans les régions frontales, temporales, pariétales et occipitales.

2.3.2. Caractéristiques de l'infarctus cérébral

Les infarctus cérébraux ont été segmentés de façon semi-automatique sur les séquences DWI en utilisant 3D Slicer 4.3.1 (96), afin d'obtenir des masques d'infarctus et leurs volumes. Les infarctus ont été caractérisés selon leur latéralité (hémisphérique droit, gauche ou bilatéral), et selon leur localisation (infarctus cortical dans les territoires des artères cérébrales moyennes, antérieures et postérieures, ou lacunaires).

2.3.3. Marqueurs de maladie des petites artères cérébrales

Les HSB périventriculaires et profondes ont été évalués en utilisant le score de Fazekas de 0 à 3. La présence d'infarctus lacunaires anciens et de microbleeds profonds (c'est-à-dire dans les noyaux gris centraux, le thalamus, les capsules internes ou externes) a été évaluée sur les séquences T1, FLAIR et de susceptibilité magnétique selon les recommandations « STRIVE » (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging ; 157). Les espaces périvasculaires dilatés dans les noyaux gris centraux ont été évalués selon les recommandations STRIVE et selon une échelle de sévérité définie par Zhu et *al.* (158). La sévérité de la maladie des petites artères a été estimée par le « Small Vessel Disease (SVD) score » allant de 0 à 4 (159). Un point était attribué si les HSB périventriculaires étaient cotés à 3, et/ou à 2 ou 3 pour les HSB profonds ; un point s'il existait un infarctus lacunaire ou plus ; un point si les espaces périvasculaires dilatés dans les noyaux gris centraux étaient cotés à 3 ou 4 ; et un point s'il existait au moins un microbleed profond.

2.3.4. Volume cortical

Le volume cortical a été obtenu en utilisant une approche VBM sous SPM 12 (MATLAB R2012b ; 99) décrite dans le Chapitre 1. Brièvement, la segmentation tissulaire a été réalisée à partir des séquences T1 et FLAIR après correction des inhomogénéités de champ magnétique. Afin d'éviter une segmentation incorrecte des infarctus cérébraux dans la substance grise, une nouvelle carte de probabilité tissulaire a été créée à partir des masques d'infarctus recalés sur les séquences T1. Les segmentations ont permis d'avoir des masques de substance grise, de substance blanche, et de liquide céphalo-rachidien, les infarctus étant segmentés dans un autre compartiment tissulaire. Le volume cortical a été généré à partir des masques de substance grise pour chaque patient. Le VTI a été obtenu en additionnant les volumes de substance grise, de substance blanche, de liquide céphalo-rachidien, et d'infarctus cérébraux. Ce VTI a été ajouté en covariables dans les modèles statistiques incluant les volumes corticaux et d'infarctus, pour correction des variations liées à la taille de la tête.

2.3.5. Atrophie hippocampique

L'atrophie hippocampique a été évaluée visuellement en utilisant l'échelle de Scheltens (160) sur les séquences T1.

2.4. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en moyennes et écarts-types, ou médianes et écarts interquartiles. Les variables quantitatives ont été exprimées en pourcentages. Deux groupes de patients ont été distingués : un groupe présentant au moins un MIC cortical, et un groupe sans MIC. Les variables démographiques, cliniques et radiologiques ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test du Chi2 pour les variables catégorielles, le test de Wilcoxon pour deux échantillons non appariés pour les données non-paramétriques, et un t-test de Student indépendant pour les données paramétriques, après vérifications de la normalité par un test de Shapiro-wilk. Les scores cognitifs ont été comparés entre les deux groupes aux trois temps d'évaluation par le test de la somme des rangs de Friedman pour des mesures répétées.

Pour évaluer le potentiel rôle prédictif des variables démographiques (âge, genre), et des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, diabète) sur le nombre de MIC corticaux, des régressions linéaires uni puis multivariées ont été réalisées.

Par la suite, afin d'évaluer le rôle de la charge en MIC corticaux sur les changements des scores cognitifs entre la phase initiale et un an, nous avons effectué des modèles généralisés mixtes à pentes et intercepts aléatoires estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Les modèles mixtes ont l'avantage de pouvoir inclure des données mesurées à des temps différents, en calculant des pentes d'évolution. Des analyses univariées ont été faites dans un premier temps avec chaque score cognitif (MoCA, test d'Isaacs, temps d'exécution et nombre d'erreurs au test de Zazzo) inclus en variable dépendante, et le nombre de MCI corticaux en variable indépendante, ainsi que les autres biomarqueurs radiologiques, les variables démographiques et cliniques. Dans un second temps, des analyses multivariées ont été effectuées avec les variables ayant une valeur de $p < 0.1$. Des modèles radiologiques ont d'abord été construits avec uniquement les biomarqueurs IRM mesurés, soit le nombre de MIC corticaux, le volume de l'infarctus, sa latéralité et sa localisation, le score SVD et l'atrophie hippocampique. Afin d'éviter la colinéarité, le volume cortical n'a pas été inclus dans ces modèles. Ensuite, des modèles clinico-radiologique ont été construits, en ajoutant les variables démographiques (âge, genre, niveau d'éducation) et cliniques (NIHSS initial, HAD) aux précédents modèles radiologiques. Afin d'éviter la colinéarité, le volume de l'infarctus cérébral a été enlevé des modèles comprenant le NIHSS initial. Les modèles mixtes ont été construits en utilisant le package « lmerTest » disponible pour le logiciel R, et ils ont été validés par une inspection visuelle des résidus, des pentes et intercepts variables qui devaient approcher une distribution normale. La significativité statistique a été posée à 0.05 pour tous les tests. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 3.2.4.

3. Résultats

3.1. Sujets et caractéristiques des MIC corticaux

Cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus (âge moyen 65 ans \pm ET 13, 68% d'hommes, **Figure 12**). Il a pu être détecté sur les IRM 3 Tesla des MIC corticaux répondant aux critères décrits dans la littérature (**Figure 13**). Quatre-vingt-huit patients (44%) avaient au moins un MIC cortical (nombre moyen par patient 0.87, min 1 max 6). Les MIC corticaux étaient distribués aléatoirement dans les différents lobes : 99 (56%, min 1 max 3) étaient localisés dans le lobe frontal, 51 (29%, min 1 max 3) dans le lobe temporal, 19 (11%, min 1 max 2) dans le lobe pariétal, et 7 (4%, max 1) dans le lobe occipital. En comparaison aux patients sans MIC corticaux, ceux avec au moins un MIC étaient plus âgés ($p = 0.03$), et avaient des antécédents d'hypertension artérielle plus fréquents (60% *versus* 41%, $p = 0.008$, **Tableau 18**). L'IQCODE était similaire entre les deux groupes. Le score SVD avait tendance à être plus élevé dans le groupe MIC cortical (23% des patients dans le groupe MIC cortical avaient des scores SVD à 3 ou 4, *versus* 11% dans le groupe sans MIC cortical), mais la différence n'atteignait pas la significativité.

Figure 12. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients

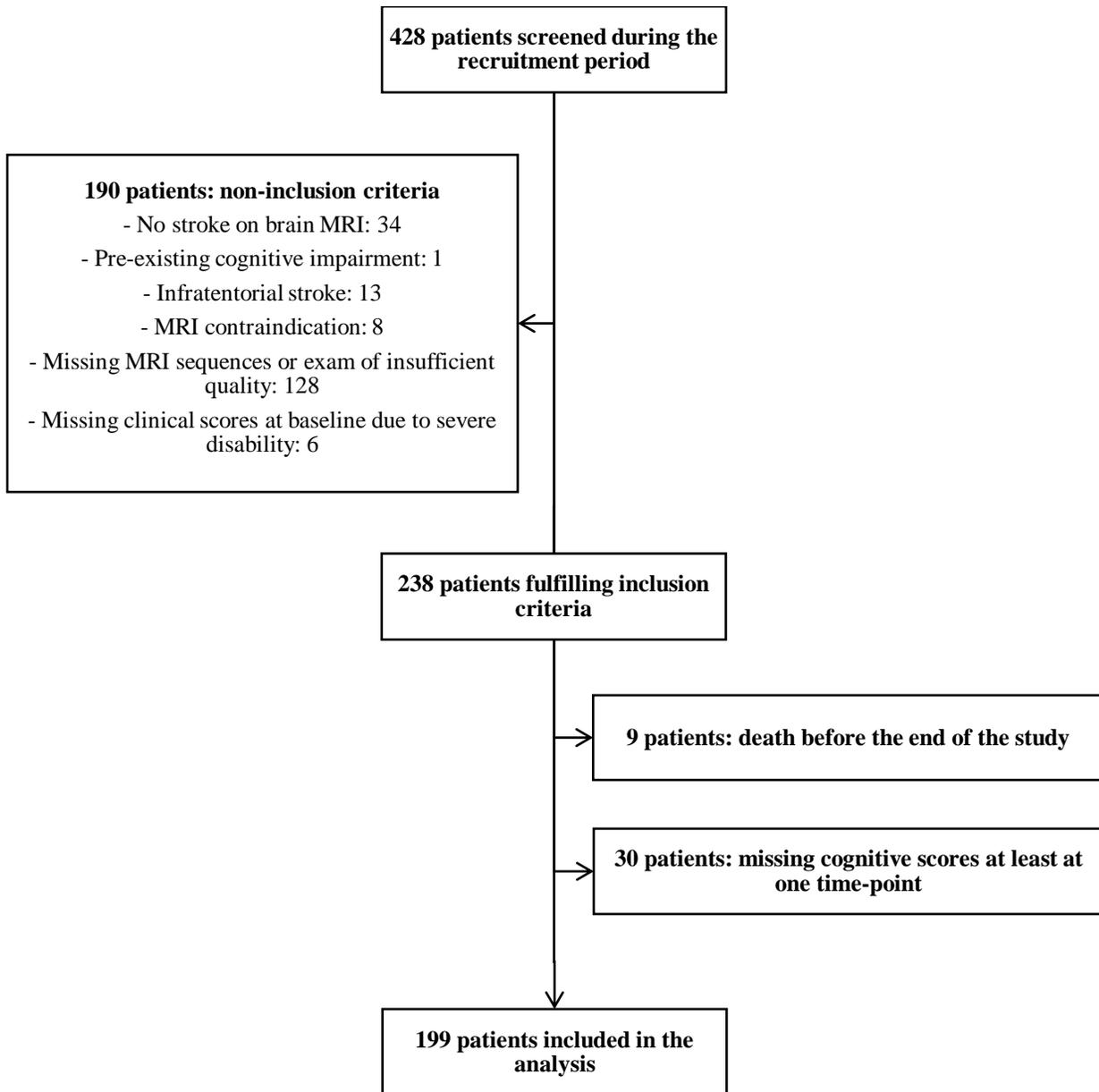
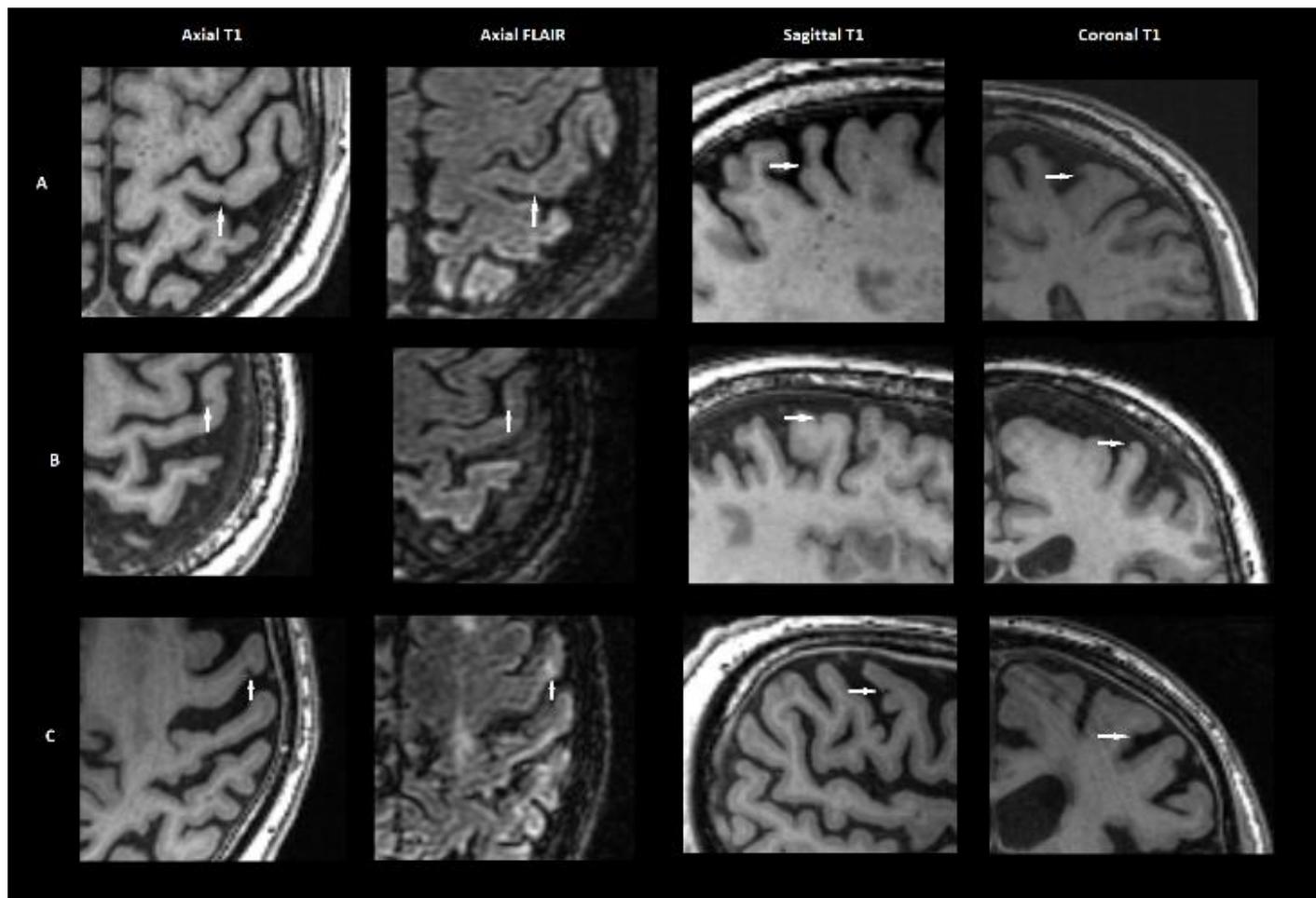


Figure 13. Trois exemples de MIC corticaux identifiés sur les IRM 3 Tesla



Ces exemples de MCI corticaux ont été détectés en hyposignal sur les séquences pondérées en T1, en hypersignal sur les séquences FLAIR, et en isosignal sur les séquences de susceptibilité magnétique.

Tableau 18. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des patients avec et sans MIC

	MIC cortical N = 88	Pas de MIC cortical N = 111	p
Données démographiques			
Age, moyenne (ET)	67 ± 14	63 ± 13	0.03
Hommes, n (%)	54 (61)	81 (73)	0.08
Niveau d'éducation, n (%) ^a			0.6
Aucun	2 (3)	1 (1)	
Primaire	17 (22)	15 (15)	
Collège/CAP	26 (33)	33 (33)	
Lycée/BEP	14 (18)	20 (20)	
Supérieur	19 (24)	31 (31)	
IQCODE, moyenne (ET)	3.02 ± 0.2	3.09 ± 0.4	1
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)			
Hypertension artérielle	53 (60)	46 (41)	0.008
Dyslipidémie	37 (42)	42 (38)	0.5
Tabagisme actif	17 (19)	35 (32)	0.051
Diabète	15 (17)	16 (14)	0.6
Données radiologiques			
Volume infarctus (mL), moyenne (ET)	20.4 (37.4)	21.7 (31.6)	0.6
Volume cortical (mL), moyenne (ET)	632.6 (76.2)	647.9 (68.4)	0.2
Score SVD, n (%)			0.1
0	30 (34)	53 (48)	
1	22 (25)	24 (22)	
2	16 (18)	22 (20)	
3	15 (17)	9 (8)	
4	5 (6)	3 (3)	
Lateralité de l'infarctus, n (%)			0.8
Hémisphérique droit	39 (20)	49 (25)	
Hémisphérique gauche	42 (21)	58 (29)	
Hémisphériques droit et gauche	7 (4)	4 (2)	
Localisation de l'infarctus, n (%)			0.3
Artère cérébrale moyenne	54 (24)	59 (27)	
Artère cérébrale antérieure	10 (5)	12 (5)	

Artère cérébrale postérieure	15 (7)	19 (9)	
Lacunaire	21 (9)	32 (14)	
Sévérité clinique initiale et scores fonctionnels à un an			
NIHSS initial, médiane (EI)	3 (2 – 6)	3 (1.3 – 5)	0.1
mRS à 1 an ≤ 2, n (%)	74 (84)	97 (88)	0.4
HAD initial, médiane (EI)	9 (5 – 12)	9 (5.3 – 14)	0.9
Trois mois	10 (6 – 14)	9 (4 – 13)	0.4
Un an	9 (6 – 13)	9 (5 – 15)	0.9

Abréviations : IQCODE : “Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, HAD : “Hospital anxiety and depression”, mRS : score modifié de Rankin, HSB : hypersignaux de la substance blanche, ET : écart-type, EI : écart interquartile.

^a Les niveaux d’éducation étaient disponibles pour 78 patients du groupe MIC cortical, et 100 patients du groupe sans MIC cortical.

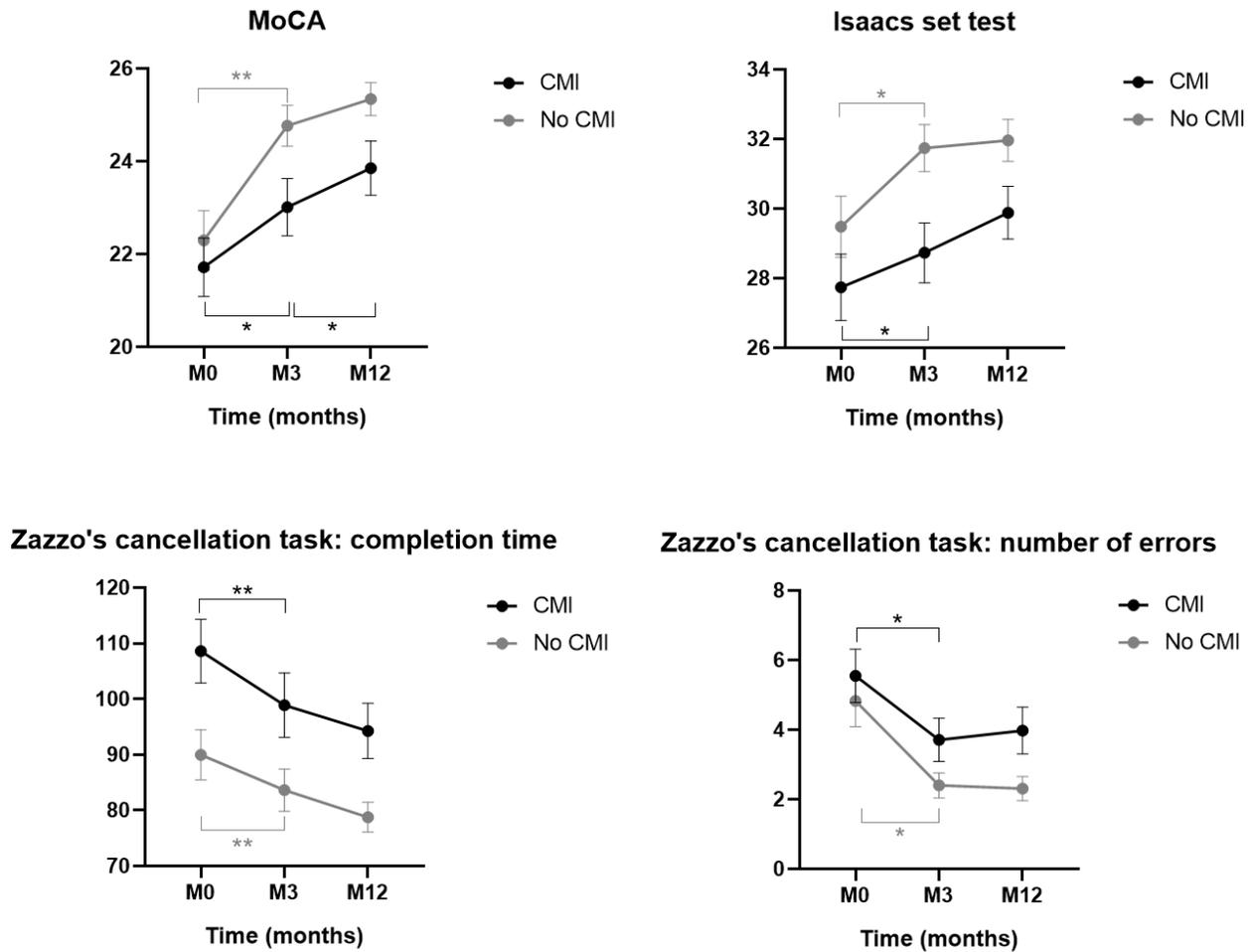
Les scores cognitifs des patients se sont progressivement améliorés pour toute la population et dans tous les tests, principalement entre la phase initiale et trois mois (**Tableau 19** et **Figure 14**). Cependant, les patients avec au moins un MIC cortical avaient de moins bonnes performances cognitives que les patients sans MIC sur l’année du suivi. L’HAD était comparable entre les deux groupes.

Tableau 19. Résultats des scores cognitifs selon la présence ou non de MIC

	MIC cortical N = 88	Pas de MIC cortical N = 111	p
MoCA			
M0	22 (18 - 26)	25 (20 - 27)	0.2
M3	24 (22 - 27)	26 (22 - 28)	0.03
M12	25 (22 - 28)	26 (24 - 28)	0.07
Test d'Isaacs			
M0	29 (24 - 34)	31.5 (24 - 36)	0.1
M3	31 (24 - 35)	33 (28 - 38)	0.005
M12	30 (26 - 36)	33 (28 - 37)	0.03
Zazzo : temps (secondes)			
M0	100 (75 - 127)	81 (59 - 110)	0.009
M3	83 (68 - 115)	71 (55 - 101)	0.02
M12	85 (62 - 110)	74 (58 - 94)	0.02
Zazzo : nombre d'erreurs			
M0	3 (0 - 8)	2 (0 - 6)	0.2
M3	2 (0.3 - 4)	1 (0 - 3)	0.04
M12	1 (0 - 5)	1 (0 - 3)	0.07

Abréviations : MoCA : "Montreal Cognitive Assessment", M0, M3, M12 : trois temps d'évaluations. Les données sont représentées en médianes (EI).

Figure 14. Evolution des scores cognitifs selon la présence ou non de MIC



Abréviations : MoCA : “Montreal Cognitive Assessment”, CMI (MIC) : microinfarctus cérébral, M0, M3, M12 : trois temps d’évaluations. Les groupes CMI (courbes noires) représentent les patients avec au moins un MIC cortical. Les données sont présentées en moyennes et erreur standard de la moyenne.

* $p < 0.05$ ** $p < .001$ (test de la somme des rangs de Friedman).

3.2. Déterminants du nombre de MIC corticaux

Les facteurs démographiques et vasculaires associés au nombre de MIC sont présentés dans le **Tableau 20**. Dans l'analyse multivariée, les antécédents d'hypertension artérielle étaient les seuls facteurs de risque cardiovasculaires indépendamment associés au nombre de MIC corticaux ($B = 0.58$, $p = 0.005$, **Tableau 20**).

Tableau 20. Facteurs démographiques et cardiovasculaires associés au nombre de MIC corticaux

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	B (ES)	p	B (ES)	p
Age	0.01 (0.007)	0.07	0.01 (0.01)	0.4
Homme	-0.37 (0.2)	0.07	-0.39 (0.2)	0.06
Hypertension artérielle	0.55 (0.2)	0.004	0.58 (0.2)	0.005
Tabagisme actif	-0.06 (0.2)	0.8	0.19 (0.2)	0.4
Dyslipidémie	-0.11 (0.2)	0.6	-0.25 (0.2)	0.2
Diabète	0.19 (0.3)	0.5	0.08 (0.3)	0.8

3.3. Relations entre le nombre de MIC corticaux et l'évolution des scores cognitifs

Dans les analyses univariées (**Tableau 21**), le nombre de MIC corticaux était significativement associé aux changements des scores des tests d'Isaacs ($B = -0.71$, $p = 0.046$) et du temps d'exécution du test de Zazzo ($B = 6.53$, $p < .001$) sur l'année de suivi.

Dans les analyses multivariées, le nombre de MIC corticaux est resté significativement associé au temps d'exécution du test de Zazzo ($B = 3.84$, $p = 0.01$) après ajustement sur les autres biomarqueurs radiologiques, la sévérité clinique initiale, l'HAD et les facteurs démographiques (**Tableau 22**).

Tableau 21. Associations entre les variables démographiques, cliniques et radiologiques et les changements des scores cognitifs : analyses univariées

N = 199	MoCA	Test d'Isaacs	Zazzo : temps	Zazzo : erreurs
	B (ES)	B (ES)	B (ES)	B (ES)
Age	-0.1 (0.02)	-0.17 (0.03)	1.27 (0.16)	0.09 (0.02)
p	< .001	< .001	< .001	< .001
Genre masculin	0.54 (0.69)	1.67 (1.01)	-16.2 (5.23)	-2.19 (0.65)
p	0.4	0.1	0.002	0.001
Niveau d'éducation	-0.12 (0.14)	0.06 (0.21)	-1.47 (1.1)	-0.33 (0.14)
p	0.4	0.8	0.2	0.01
NIHSS initial	-0.39 (0.07)	-0.63 (0.11)	2.38 (0.55)	0.32 (0.07)
p	< .001	< .001	< .001	< .001
HAD	-0.06 (0.03)	-0.13 (0.04)	0.73 (0.3)	0.009 (0.04)
p	0.08	0.002	0.01	0.8
Nombre de MIC corticaux	-0.39 (0.24)	-0.71 (0.35)	6.53 (1.81)	0.33 (0.23)
p	0.1	0.046	< .001	0.2
Score SVD	-0.74 (0.26)	-1.18 (0.39)	4.86 (2.09)	0.62 (0.26)
p	0.005	0.003	0.02	0.02
Présence de microbleeds	-0.89 (0.9)	-1.6 (1.32)	2.9 (6.98)	0.56 (0.87)
p	0.3	0.2	0.7	0.52
Volume de l'infarctus	-0.04 (0.009)	-0.05 (0.01)	0.21 (0.07)	0.03 (0.009)
p	< .001	0.001	0.003	< .001
Localisation de l'infarctus	0.43 (0.24)	0.7 (0.36)	-2.93 (1.89)	-0.43 (0.23)
p	0.07	0.05	0.1	0.07
Latéralité de l'infarctus	-1.16 (0.54)	-1.64 (0.8)	10.1 (4.17)	-0.91 (0.52)
p	0.04	0.04	0.02	0.08
Volume cortical	0.03 (0.007)	0.03 (0.01)	-0.27 (0.05)	-0.03 (0.006)
p	< .001	0.002	< .001	< .001
Atrophie hippocampique	-1.16 (0.32)	-1.75 (0.48)	11.9 (2.45)	1.04 (0.31)
p	< .001	< .001	< .001	0.001

Abbréviations : MoCA : “Montreal Cognitive Assessment”, SVD : “Small vessel disease”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, HAD : “Hospital Anxiety and Depression”. Les données sont présentées en coefficients de régressions B (erreurs standards). Les modèles comprenant le volume de l'infarctus ou le volume cortical ont été ajustés sur le VTI.

Tableau 22. Facteurs prédictifs des changements des scores cognitifs dans l'année suivant l'infarctus cérébral : modèles mixtes multivariés

N = 199	MoCA	Test d'Isaacs	Zazzo : temps	Zazzo : erreurs
	B (ES)	B (ES)	B (ES)	B (ES)
Modèle radiologique				
Nombre de MIC corticaux	-0.24 (0.22)	-0.51 (0.32)	5.68 (1.63)	0.26 (0.21)
p	0.3	0.1	0.001	0.2
Score SVD	-0.59 (0.27)	-0.85 (0.4)	1.43 (2.04)	0.48 (0.26)
p	0.03	0.04	0.5	0.07
Volume de l'infarctus	-0.04 (0.01)	-0.06 (0.02)	0.25 (0.07)	0.03 (0.009)
p	< .001	< .001	< .001	< .001
Latéralité de l'infarctus	-1.3 (0.49)	-1.87 (0.73)	9.78 (3.65)	-0.86 (0.47)
p	0.008	0.01	0.008	0.07
Localisation de l'infarctus	0.2 (0.23)	0.41 (0.35)	-1.34 (1.76)	-0.28 (0.23)
p	0.4	0.2	0.4	0.2
Atrophie hippocampique	-0.92 (0.32)	-1.36 (0.48)	11.5 (2.42)	0.9 (0.31)
p	0.005	0.005	< .001	0.004
Modèle clinico-radiologique				
Age	-0.07 (0.02)	-0.11 (0.04)	0.98 (0.18)	0.05 (0.02)
p	0.009	0.002	< .001	0.06
Genre masculin	-0.19 (0.61)	0.11 (0.9)	-9.15 (4.42)	-1.55 (0.6)
p	0.8	0.9	0.04	0.01
Niveau d'éducation	-0.15 (0.12)	-0.04 (0.18)	-0.47 (0.87)	-0.27 (0.12)
p	0.2	0.8	0.6	0.03
NIHSS initial	-0.35 (0.07)	-0.56 (0.1)	1.72 (0.48)	0.27 (0.07)
p	< .001	< .001	< .001	< .001
HAD	-0.04 (0.03)	-0.1 (0.04)	0.5 (0.27)	-0.02 (0.04)
p	0.2	0.008	0.07	0.7
Nombre de MIC corticaux	-0.12 (0.21)	-0.25 (0.31)	3.84 (1.51)	0.03 (0.21)
p	0.6	0.4	0.01	0.9
Score SVD	-0.28 (0.26)	-0.33 (0.39)	-1.74 (1.9)	0.28 (0.26)
p	0.3	0.4	0.4	0.3
Latéralité de l'infarctus	-1.08 (0.47)	-1.62 (0.68)	9.06 (3.34)	-0.8 (0.46)
p	0.02	0.02	0.007	0.08
Localisation de l'infarctus	0.21 (0.22)	0.33 (0.32)	0.21 (1.59)	-0.31 (0.22)

p	0.4	0.3	0.9	0.2
Atrophie hippocampique	-0.48 (0.34)	-0.57 (0.5)	5.57 (2.44)	0.6 (0.33)
p	0.2	0.3	0.02	0.07

Abréviations : MoCA : “Montreal Cognitive Assessment”, SVD : “Small vessel disease”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, HAD : “Hospital Anxiety and Depression”. Les données sont présentées en coefficients de régressions B (erreurs standards). Les modèles comprenant le volume de l’infarctus ont été ajustés sur le VTI.

Bien que le NIHSS initial était aussi associé aux changements du temps d’exécution du test de Zazzo, les analyses d’interaction entre le NIHSS initial et le nombre de MIC corticaux n’étaient pas significatives (B = -0.66, p = 0.1).

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Les principaux résultats de cette étude sont que : *i*) la fréquence des MIC corticaux dans une population de patients sans trouble cognitif antérieur ayant présenté un infarctus cérébral est élevée et principalement liée à l’hypertension artérielle ; *ii*) les MIC corticaux sont des biomarqueurs radiologiques associés à de moins bonnes performances et à un ralentissement de la récupération de la vitesse psychomotrice après un infarctus cérébral.

4.2. Biomarqueurs de maladie cérébrovasculaire

Les MIC ont été observés chez 44% des patients, ce qui est relativement élevé par rapport à la prévalence de 6 à 29% rapportée par Hilal et *al.* (153,161). Cependant, il ne s’agissait pas de sujets sélectionnés sur la base de la présence d’une pathologie cérébrovasculaire et seuls 65% des sujets avec des MIC corticaux avaient un antécédent d’infarctus cérébral. La présence d’un antécédent d’infarctus cérébral était

d'ailleurs un facteur de risque indépendant de présence de MIC corticaux (153). Les MIC corticaux ont également été rapportés chez 52.3% de patients ayant présenté un infarctus cérébral avec de l'athérome intracrânien (162), et dans des études anatomopathologiques chez 62% des sujets avec une démence vasculaire (150), ce qui est proche de nos résultats. La fréquence élevée des MIC corticaux chez les sujets avec une maladie cérébrovasculaire (150,163), et l'association observée chez nos patients entre la charge des MIC corticaux et les antécédents d'hypertension artérielle, qui est le principal facteur de risque cérébrovasculaire (13), suggèrent que les MIC corticaux pourraient être des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales. La tendance d'un score SVD plus élevé observée chez les patients avec au moins un MIC cortical renforce cette hypothèse. D'un point de vue physiopathologique, il est probable que l'artériolosclérose et la lipohyalinose de petites artères perforantes cérébrales corticales secondaires à l'hypertension artérielle chronique soient la cause du développement progressif des MIC corticaux.

4.3. Biomarqueurs de vulnérabilité cognitive

De façon similaire à d'autres biomarqueurs IRM tels que les HSB, la relation entre les MIC et les fonctions cognitives a déjà été analysée dans des études de population (153,164). Les données sont plus limitées après un infarctus cérébral, et concernent à la fois les MIC corticaux chroniques et aigus (156). Hilal et *al.* (153) ont rapporté une association entre la présence de MIC chroniques et des troubles cognitifs modérés à sévères, indépendamment des autres biomarqueurs radiologiques de maladie cérébrovasculaire. Les patients inclus dans notre étude n'avaient pas de trouble cognitif antérieur à leur infarctus cérébral, et il a été observé une amélioration progressive de leurs évaluations cognitives entre la phase initiale et un an. Ce dysfonctionnement cognitif transitoire après l'AVC peut être un marqueur de vulnérabilité cognitive. Nous avons par ailleurs observé que les patients avec au moins un MIC cortical avaient de moins bonnes performances et un ralentissement de la récupération dans certains domaines cognitifs, suggérant une majoration de la vulnérabilité cognitive à la phase aiguë de l'infarctus chez ces patients. Ainsi, il est probable que les MIC corticaux participent à la diminution des capacités de récupération cognitive en altérant la plasticité cérébrale post-AVC. En accord avec cette hypothèse, Coban et *al.* (165) ont décrit dans des analyses anatomopathologiques, une perte axonale et des contacts axogliaux dans le tissu cérébral adjacent aux MIC corticaux, altérant la transmission neuronale. Cette altération pourrait être accentuée après un infarctus cérébral.

L'influence des MIC corticaux dans les processus cognitifs est cependant encore mal connue. Parmi des sujets avec une maladie cérébrovasculaire, Ferro *et al.* (164) ont observé une association entre la présence de MIC corticaux et de moins bonnes performances dans plusieurs domaines cognitifs incluant les fonctions visuo-spatiales, l'attention, les fonctions exécutives, et la vitesse de traitement de l'information. Chez des patients ayant présenté un AVC, les MIC corticaux ont été associés à une altération des fonctions visuo-spatiales (156), ce qui diffère de nos résultats où la vitesse psychomotrice était le principal domaine cognitif altéré. Ces différences peuvent cependant être liées au bilan neuropsychologique limité réalisé dans notre étude, et méritent d'être explorées dans de plus larges échantillons. Par ailleurs, plus de 50% des MIC corticaux identifiés dans notre étude étaient localisés dans le lobe frontal, ce qui peut expliquer l'effet spécifique sur la vitesse psychomotrice. Ceci suggère également que, en plus de la charge en MIC corticaux, la localisation de ces lésions peut avoir une influence sur le domaine cognitif altéré. Ces hypothèses sont en concordance avec les données anatomopathologiques de De Reuck *et al.* (166) qui ont décrit un nombre significativement plus important de MIC corticaux dans le lobe frontal des sujets avec démence vasculaire par rapport à ceux avec une maladie neurodégénérative.

4.4. Limites

En plus des limites énoncées dans les chapitres précédents, cette étude présente quelques limites liées à l'évaluation des MIC. En effet, le nombre de MIC corticaux a été probablement sous-estimé par l'utilisation d'une IRM 3 Tesla et non 7 Tesla, ce qui a pu limiter la résolution spatiale et les contrastes. Van Veluw *et al.* (152) ont rapporté la détection de seulement 27% des MIC corticaux identifiés sur une IRM 7 Tesla lorsqu'une IRM 3 Tesla était utilisée. Bien que nous ayons observé une association significative entre les MIC corticaux et certains domaines cognitifs, la contribution du nombre absolu de MIC corticaux dans le pronostic cognitif a été probablement sous-estimée. La difficulté de détection des lésions corticales sur des imageries cérébrales *in vivo* a aussi été rapportée dans la sclérose en plaques, mais ce qui était détecté, considéré comme « la partie émergée de l'iceberg », était lié au nombre réel de lésions défini anatomopathologiquement (167). Les IRM 3 Tesla sont cependant plus disponibles en routine clinique que les 7 Tesla. Enfin, au-delà de la détection des lésions strictement intra-corticales, la prise en compte des lésions juxta-corticales pourrait faire l'objet de futures études, comme il a été montré dans la sclérose en plaques que cette localisation lésionnelle était associée à des dysfonctionnements neuropsychologiques (168).

5. Conclusion

Les MIC corticaux chroniques sont des biomarqueurs radiologiques indépendamment associés à un ralentissement de la récupération de la vitesse psychomotrice dans l'année suivant un infarctus cérébral. D'autres études sont nécessaires afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces associations.

Chapitre IV

La sidérose corticale :

*un biomarqueur associé aux fonctions
attentionnelles après un infarctus cérébral*

1. Introduction

Comme évoqué précédemment, le parenchyme cérébral sur lequel survient l'AVC a un rôle dans la récupération. Les HSB sont souvent considérés comme des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales liée à l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaires. Mais les HSB peuvent aussi être la conséquence d'une accumulation de protéines β amyloïde liée à une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). L'AAC est la deuxième maladie cérébrale des petites artères après la maladie des petites artères liée aux facteurs de risque cardiovasculaires (169). Elle est liée à une accumulation du fragment à 40 acides aminés de la protéine $A\beta$ dans la paroi des artères, artérioles et capillaires corticaux et leptoméningés, entraînant des rétrécissements de ces vaisseaux, une majoration de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, une dysfonction endothéliale avec altération de la vasoréactivité et médiation de protéines de l'inflammation. Différents biomarqueurs radiologiques peuvent faire évoquer le diagnostic d'AAC. Les principaux sont la présence d'hémorragies intracérébrales lobaires récentes ou anciennes, de microbleeds de topographie lobaire, d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, de sidérose corticale superficielle, d'HSB, et d'espaces périvasculaires dilatés dans les centres semi-ovales. Les microbleeds correspondent à des macrophages chargés en hémosidérine suite à la fuite de cellules sanguines à travers la barrière hémato-encéphalique (170) et sont plutôt localisés dans les lobes pariétaux et frontaux. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes sont liées à la rupture des vaisseaux fragilisés corticaux et leptoméningés, et la sidérose superficielle corticale (SSc) est secondaire à l'accumulation de dépôts d'hémosidérine faisant suite à des hémorragies sous-arachnoïdiennes plus anciennes, ou à des expansions sous-arachnoïdiennes des hémorragies intra-parenchymateuses, des microbleeds lobaires ou des remaniements hémorragiques de petits infarctus corticaux (169). La dilatation des espaces périvasculaires dans l'AAC s'identifie essentiellement dans les centres semi-ovales, et serait un marqueur de défaut de drainage protéique.

Les hémorragies intracérébrales sont le biomarqueur le plus sévère, mais l'AAC peut être asymptomatique dans les formes mineures à modérées (171). En plus des hémorragies intracérébrales et des HSB, d'autres biomarqueurs d'AAC ont été rapportés, comme les microbleeds, la sidérose superficielle corticale (SSc), les espaces périvasculaires dilatés. L'ensemble des biomarqueurs radiologiques (HSB, microbleeds, SSc, espaces périvasculaires dilatés) ont été combinés dans un score d'AAC par Charidimou et *al.* (172). Récemment, Banerjee et *al.* (173) ont rapporté que ce score d'AAC

était associé aux fonctions cognitives, indépendamment de l'hémorragie intracérébrale aiguë, et Xiong *et al.* (174) ont démontré que les marqueurs radiologiques d'AAC étaient associés à la conversion vers la démence chez des sujets sans hémorragie intracérébrale. Les troubles cognitifs, allant jusqu'à la démence, sont des présentations connues d'AAC, et sont liés à l'interruption de réseaux neuronaux par les lésions hémorragiques et les HSB, à l'altération de la perfusion cérébrale et de la vasoréactivité, ou à l'association à une maladie d'Alzheimer (175). Son association aux fonctions cognitives a été décrite chez des patients ayant présenté des hémorragies intracérébrales (173,176). En effet, Moulin *et al.* (176) ont montré que la localisation lobaire, la SSc, et un nombre élevé de microbleeds étaient des facteurs de risque de débuter une démence. Cependant, cette association n'a pas été étudiée chez des patients ayant présenté des infarctus cérébraux, or il est probable que la présence d'un profil radiologique d'AAC soit une condition de vulnérabilité à développer des troubles cognitifs quelque soit le type d'agression cérébrale.

Nous faisons l'hypothèse qu'un score élevé d'AAC, évalué sur une IRM cérébrale réalisée peu après un infarctus cérébral, serait associé à un moins bon pronostic cognitif. L'objectif de ce travail était d'évaluer la relation entre les biomarqueurs radiologiques d'AAC et l'évolution des performances cognitives post-infarctus cérébral, en plus des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales liés à l'artériosclérose, du volume de l'infarctus, et des facteurs démographiques.

2. Matériels et méthodes

2.2. Evaluation clinique

Les évaluations cognitives (MoCA, test d'Isaacs, test de barrage de Zazzo) et thymiques (HAD) aux trois temps d'évaluation (M0, M3 et M12) ont été utilisées.

2.3. Protocole d'imagerie et traitement

2.3.1. Protocole d'imagerie

Les séquences T1-wi, FLAIR, DWI, et de susceptibilité magnétique ont été utilisées.

2.3.2. Segmentations des infarctus cérébraux et de la substance grise

Les infarctus cérébraux ont été segmentés en utilisant le logiciel 3D Slicer 4.3.1 (96). Après correction des inhomogénéités de champ magnétique, des cartes de substance grise ont été segmentées sur la base des séquences T1 et FLAIR, par une approche de VBM (SPM 12 ; 99). Les infarctus cérébraux ont été segmentés dans une autre classe tissulaire afin d'obtenir des cartes de substance grise sans trace d'infarctus cérébral. Les volumes de substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien et d'infarctus cérébraux obtenus à partir de la segmentation par VBM, ont été additionnés pour obtenir le VTI. Afin d'éviter les effets des variations de volumes de la tête, les volumes d'infarctus cérébraux et de substance grise ont été exprimés en ratio du VTI dans les analyses.

2.3.3. Scores de maladies des petites artères cérébrales

Les HSB ont été évalués en utilisant l'échelle de Fazekas (177), et les espaces périvasculaires dilatés en utilisant les critères décrits par Zhu *et al.* (158). Les infarctus lacunaires sous-corticaux et les microbleeds ont été détectés selon les recommandations « Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging » (157). La SSc a été évaluée sur les séquences de susceptibilité magnétique SWI, et correspondait à des hyposignaux dans les régions corticales superficielles sous-piales (différents des veines corticales) et sous-arachnoïdiennes. Elle était considérée comme focale lorsque 3 sillons ou moins étaient concernés, ou disséminée au-delà de 4 sillons concernés (169,178). La sévérité de la maladie des petites artères a été estimée par le score SVD (sur 4 points) décrit dans la littérature (159) : un point était attribué pour des HSB périventriculaires de stade de Fazekas 3, ou des HSB profonds de stade 2 ou 3 ; un point s'il existait au moins une lacune ; un point pour des espaces périvasculaires dilatés > 10 dans les noyaux gris centraux ; et un point s'il existait au moins un microbleed profond. Le profil d'AAC a été évalué en utilisant le score AAC sur 6 points (172), où un point était attribué pour des HSB périvasculaires de stade de Fazekas 3, ou des HSB profonds de stade 2 ou 3 ; un point pour des espaces

périvasculaires dilatés > 20 dans les centres semi-ovales ; un point pour la présence de 2 à 4 microbleeds lobaires; deux points pour la présence de 5 microbleeds lobaires ou plus ; un point pour la présence d'une SSc focale, et deux points si la SSc était disséminée.

2.4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts-types, ou médianes et écarts interquartiles. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages. La normalité des distributions des variables a été vérifiée par le test de Shapiro-wilk. Comme la représentation des patients dans les différents grades du score AAC était faible, les patients ont été divisés en deux groupes : un premier groupe avec des scores AAC = 0, et un deuxième groupe avec des scores AAC \geq 1. Les données démographiques, cliniques, radiologiques, et les facteurs de risque cardiovasculaires ont été comparés entre les deux groupes en utilisant un test du Chi², un t-test pour les données paramétriques, ou un test non paramétrique de Wilcoxon. Les scores neuropsychologiques ont été comparés entre les trois temps d'évaluation en utilisant le test de la somme des rangs de Friedman pour des mesures répétées, et les différences d'évolution des scores entre chaque groupe ont été analysées en utilisant des modèles linéaires mixtes généralisés. Les associations entre les changements des scores cognitifs sur l'année de suivi, les facteurs démographiques (âge, genre, niveau d'éducation), et les variables radiologiques (groupes de score AAC, score SVD total, leurs sous-items, volume de l'infarctus, et volume cortical) ont été analysées grâce à des modèles linéaires mixtes généralisés à pentes et intercepts aléatoires estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Des analyses univariées ont d'abord été réalisées, suivies d'analyses multivariées incluant les variables avec un $p < 0.1$ dans les analyses univariées. Les scores SVD et AAC ont été inclus dans des modèles séparés afin d'éviter la colinéarité. Des modèles incluant chaque item des scores ont ensuite été construits afin d'évaluer l'importance de chacun d'eux. Le package « lmerTest » du logiciel R a été utilisé pour la construction des modèles mixtes, et ils ont été validés par une inspection visuelle des distributions des résidus, des pentes et intercepts aléatoires qui devaient approcher une distribution normale. Comme le NIHSS initial était corrélé au volume de l'infarctus (coefficient de corrélation de Pearson $r = 0.5$, $p < .001$), le NIHSS n'a pas été inclus dans les modèles pour éviter la colinéarité. De même, dans les modèles incluant le niveau éducationnel, le score SVD ou la sévérité des HSB, les variables IQCODE et hypertension artérielle n'ont pas été inclus afin d'éviter la

colinéarité. La significativité statistique a été posée à 0.05. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.1.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des sujets

Cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus dans les analyses (âge moyen 65 ± 13 ans, 68% d'hommes, **Figure 15**). Soixante-seize (38%) patients avaient un score AAC ≥ 1 (max 3). Par rapport à ceux ayant un score AAC = 0, ils étaient plus âgés ($p < .001$), avaient un IQCODE plus élevé (signifiant un dysfonctionnement cognitif antérieur à l'AVC, $p = 0.008$), une fréquence plus élevée d'antécédents d'hypertension artérielle ($p < .001$), de plus petits volumes d'infarctus cérébraux ($p = 0.002$) et corticaux ($p = 0.03$, **Tableau 23**). Les items des scores AAC sont détaillés dans le **Tableau 24**.

Figure 15. Diagramme d'inclusion/exclusion des patients

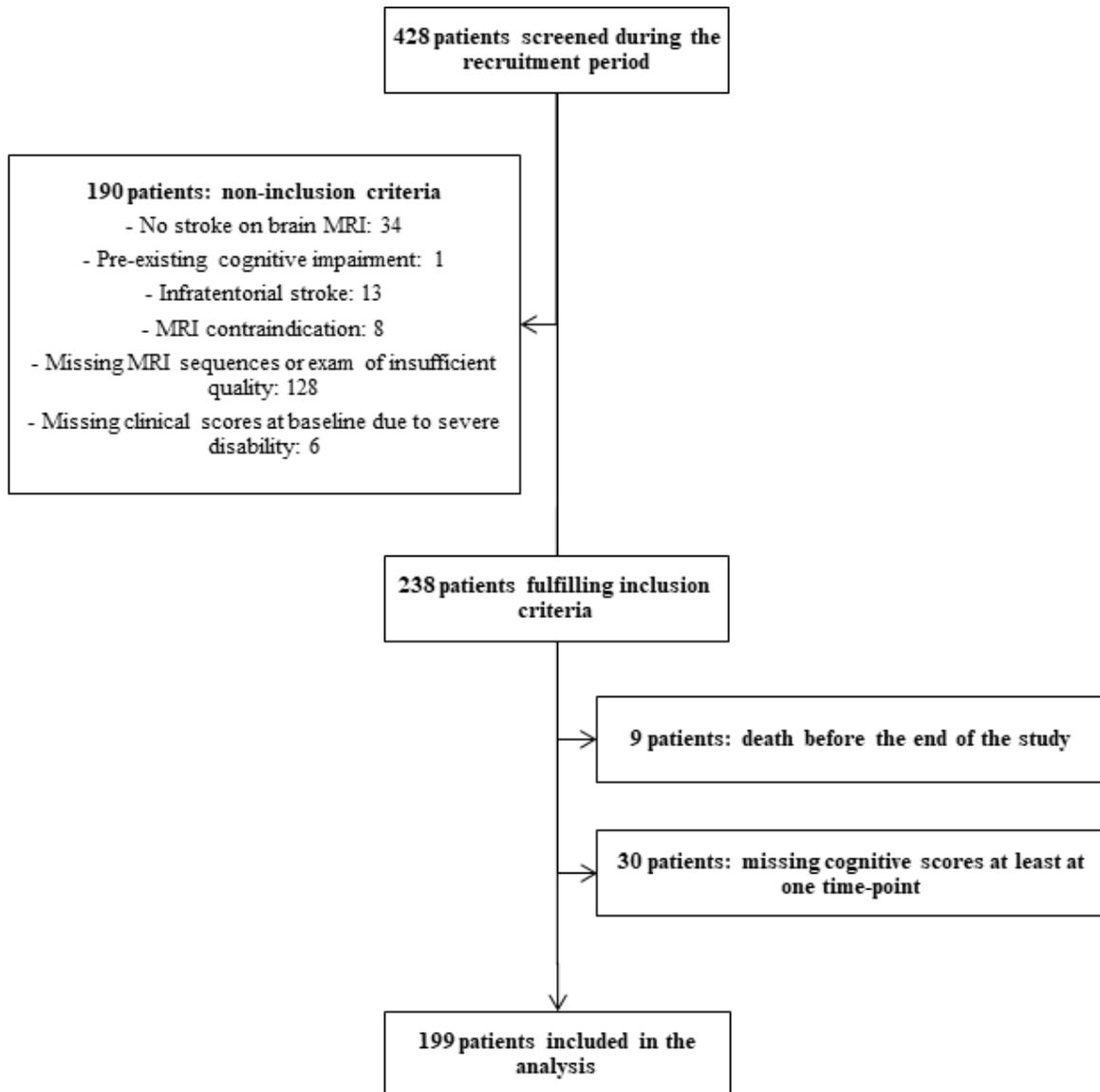


Tableau 23. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques de la population

	Score AAC = 0	Score AAC ≥ 1	p
<i>Données démographiques</i>	N = 123	N = 76	
Age, moyenne (ET)	61 ± 13	71 ± 11	< .001
Genre masculin, n (%)	84 (68)	51 (67)	0.9
Niveau éducationnel, n (%)	(N = 110)	(N = 68)	0.5
Aucun	2 (1.8)	1 (1.5)	
Primaire	16 (14.5)	16 (23.5)	
Collège/CAP	35 (31.8)	24 (35.3)	
Lycée/BEP	22 (20)	12 (17.6)	
Supérieur	35 (31.8)	15 (22.1)	
IQCODE, médiane (EI)	3 (0)	3 (0.225)	0.008
Facteurs de risques cardiovasculaires, n (%)			
Hypertension artérielle	46 (37)	53 (70)	< .001
Dyslipidémie	48 (39)	31 (41)	0.8
Tabagisme actif	38 (31)	14 (18)	0.051
Diabète	19 (15)	12 (16)	0.9
Fibrillation auriculaire	12 (10)	8 (11)	0.9
<i>Caractéristiques de l'infarctus cérébral et traitements antithrombotiques</i>			
Localisation de l'infarctus, n (%)			0.9
Hémisphère droit	53 (43)	35 (46)	
Hémisphère gauche	63 (51)	37 (49)	
Hémisphères droit et gauche	7 (6)	4 (5)	
Infarctus corticaux, n (%)	94 (76)	52 (68)	0.2
Infarctus lacunaires, n (%)	29 (24)	24 (32)	0.2
Volume infarctus (ratio du VTI), médiane (EI)	0.008 (0.02)	0.002 (0.01)	0.002
Traitement antithrombotique, n (%)			
Thrombolyse intraveineuse	66 (54)	29 (38)	0.03
Antiplaquettaires	56 (46)	43 (57)	0.1
Anticoagulants	1 (1)	5 (7)	0.02
<i>Données radiologiques en dehors de l'AVC</i>			
Volume cortical (ratio du VTI), médiane (EI)	0.46 (3.6)	0.45 (4.5)	0.03
Score AAC, n (%)			
1		56 (74)	
2		16 (21)	
3		4 (5)	

Score SVD, n (%)			< .001
0	81 (66)	2 (3)	
1	34 (28)	12 (16)	
2	8 (6)	30 (39)	
3	0	24 (32)	
4	0	8 (10)	
Sévérité clinique initiale et scores fonctionnels à un an			
NIHSS initial, médiane (EI)	3 (3.5)	3 (4)	0.4
mRS à 1 an ≤ 2, n (%)	111 (90)	60 (80)	0.04

Abréviations : AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, SVD : “Small vessel disease”, NIHSS : “National Institute of Health Stroke Score”, mRS : score modifié de Rankin, VTI : volume total intracrânien.

Tableau 24. Description des items des scores AAC et SVD dans toute la population

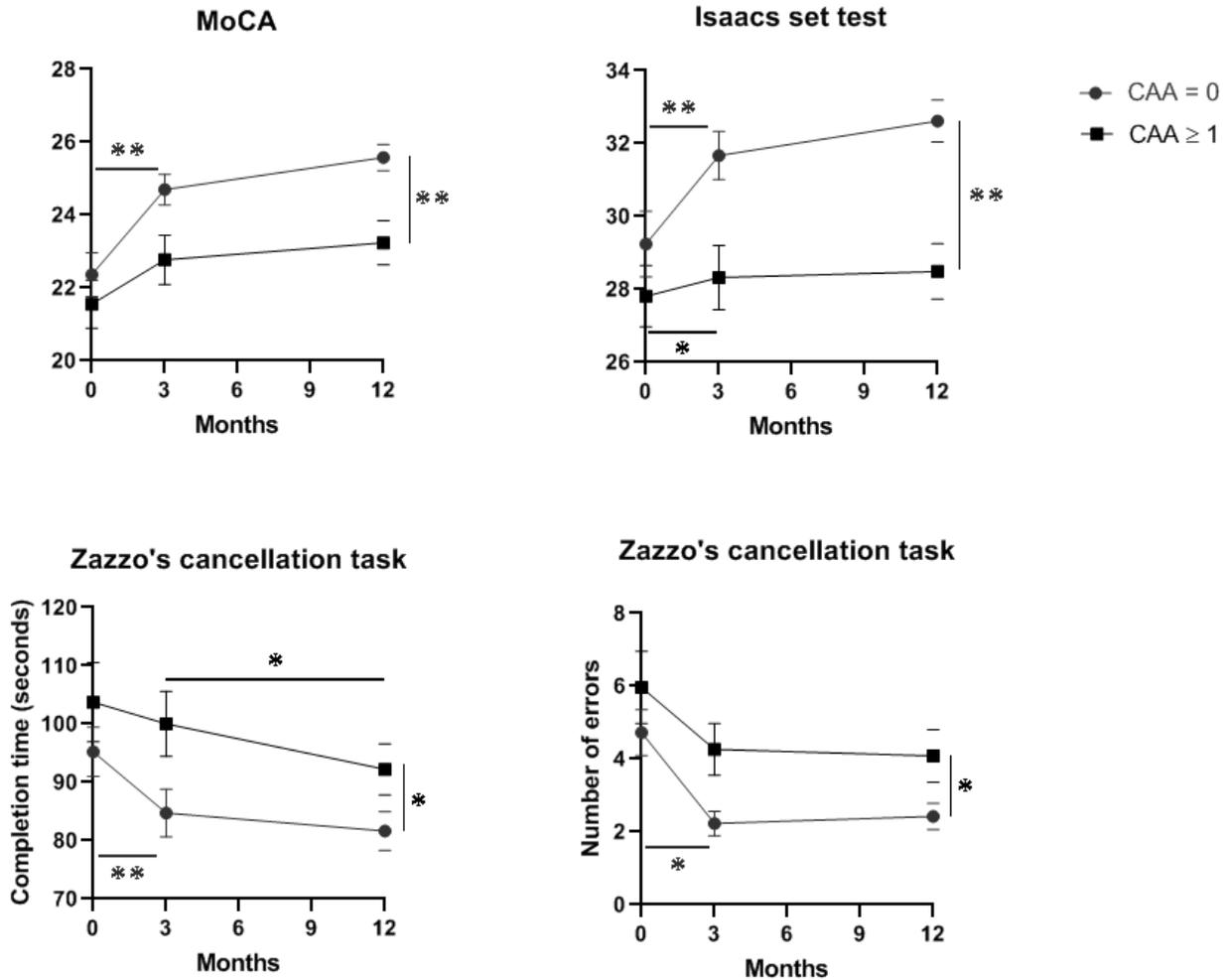
		N (%)
Items du score AAC	HSB sévères	68 (34)
	EPV dilatés CSO > 20	2 (1)
	Microbleeds lobaires 2-4	9 (4.5)
	≥ 5 microbleeds lobaires	5 (7)
	SSc focale	7 (3.5)
	SSc disséminée	0
Items du score SVD	HSB sévères	68 (34)
	≥ 1 lacune	93 (47)
	EPV dilatés NGC > 10	36 (18)
	≥ 1 microbleeds profonds	30 (15)

Abréviations : AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, SVD : “Small vessel disease”, HSB : hypersignaux de la substance blanche, CSO : centre semi ovale, EPV : espaces périvasculaires, SSc : sidérose superficielle corticale, NGC : noyaux gris centraux.

La sévérité des HSB était définie selon les critères des scores AAC et SVD.

Les scores cognitifs se sont améliorés sur l'année de suivi, principalement durant les trois premiers mois (**Figure 16**). La comparaison des pentes d'évolution des scores cognitifs sur l'année de suivi entre les deux groupes a montré une amélioration plus ralentie dans le groupe score AAC ≥ 1 ($\beta = -0.19$, $p < .001$ pour la MoCA, $\beta = -0.25$, $p < .001$ pour le test d'Isaacs, $\beta = 0.13$, $p = 0.03$ et $\beta = 0.15$, $p = 0.006$ pour le temps d'exécution et le nombre d'erreurs au test de Zazzo, respectivement, **Figure 16**). Les scores HAD étaient plus élevés à la phase initiale dans le groupe score AAC ≥ 1 ($p = 0.02$). Les valeurs médianes des scores neuropsychologiques aux trois temps d'évaluation sont détaillées dans le **Tableau 25**.

Figure 16. Changements des scores cognitifs sur l'année de suivi



CAA = AAC. * $p < 0.05$, ** $p < .001$ (test de la somme des rangs de Friedman pour les comparaisons entre deux temps d'évaluation dans un même groupe, et modèles linéaires mixtes pour les comparaisons des pentes entre les groupes). Les données sont présentées en moyennes et erreur standard à la moyenne.

Tableau 25. Scores neuropsychologiques aux trois temps d'évaluation

MoCA	AAC = 0	AAC ≥ 1	p
Phase initiale	24.5 (7)	23 (7)	0.1
3 mois	26 (5.5)	24 (7)	0.02
1 an	26 (4)	25 (6.25)	0.001
Test d'Isaacs			
Phase initiale	32 (12)	29.5 (10)	0.03
3 mois	33 (10.75)	29.5 (8.75)	0.001
1 an	34 (8)	28 (9)	< .001
Test de Zazzo : temps d'exécution de la tâche (secondes)			
Phase initiale	85 (57)	97 (50.75)	0.3
3 mois	72 (41.5)	87 (55)	0.006
1 an	73 (38)	90 (39)	0.009
Test de Zazzo : nombre d'erreurs			
Phase initiale	2 (7)	3 (7)	0.2
3 mois	1 (3)	2 (6.25)	0.006
1 an	1 (3)	2 (6)	0.04
HAD			
Phase initiale	8 (8)	9.5 (9.75)	0.02
3 mois	9.5 (8.75)	9 (8)	0.8
1 an	9 (9)	9.5 (7.25)	0.6

Les données sont représentées en médiane et EI. AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, MoCA : Montreal Cognitive Assessment, HAD : Hospital Anxiety and Depression.

3.2. Associations entre les scores de maladies des petites artères cérébrales et le pronostic cognitif

Dans les analyses univariées, il a été observé une association entre le score AAC, la SSc focale, la sévérité des HSB, les microbleeds lobaires et les scores cognitifs (**Tableau 26**). Dans les analyses multivariées, le score AAC est resté associé à l'évolution de la MoCA, du test d'Isaacs, et du nombre d'erreurs au test de Zazzo (**Tableau 27**). La présence de SSc focale (**Figure 17**) est restée significativement associée avec l'évolution du nombre d'erreurs au test de Zazzo ($\beta = 0.12$, $p = 0.02$, **Tableau 27.**), indépendamment du volume de l'infarctus, du volume cortical, et des facteurs démographiques. La présence d'HSB sévères est restée significativement associée à l'évolution de la MoCA ($\beta = -0.16$, $p = 0.01$), et du test d'Isaacs ($\beta = -0.17$, $p = 0.007$, **Tableau 27.**).

Figure 17. Exemples de SSc détectées sur les séquences de susceptibilité magnétique chez 5 patients différents

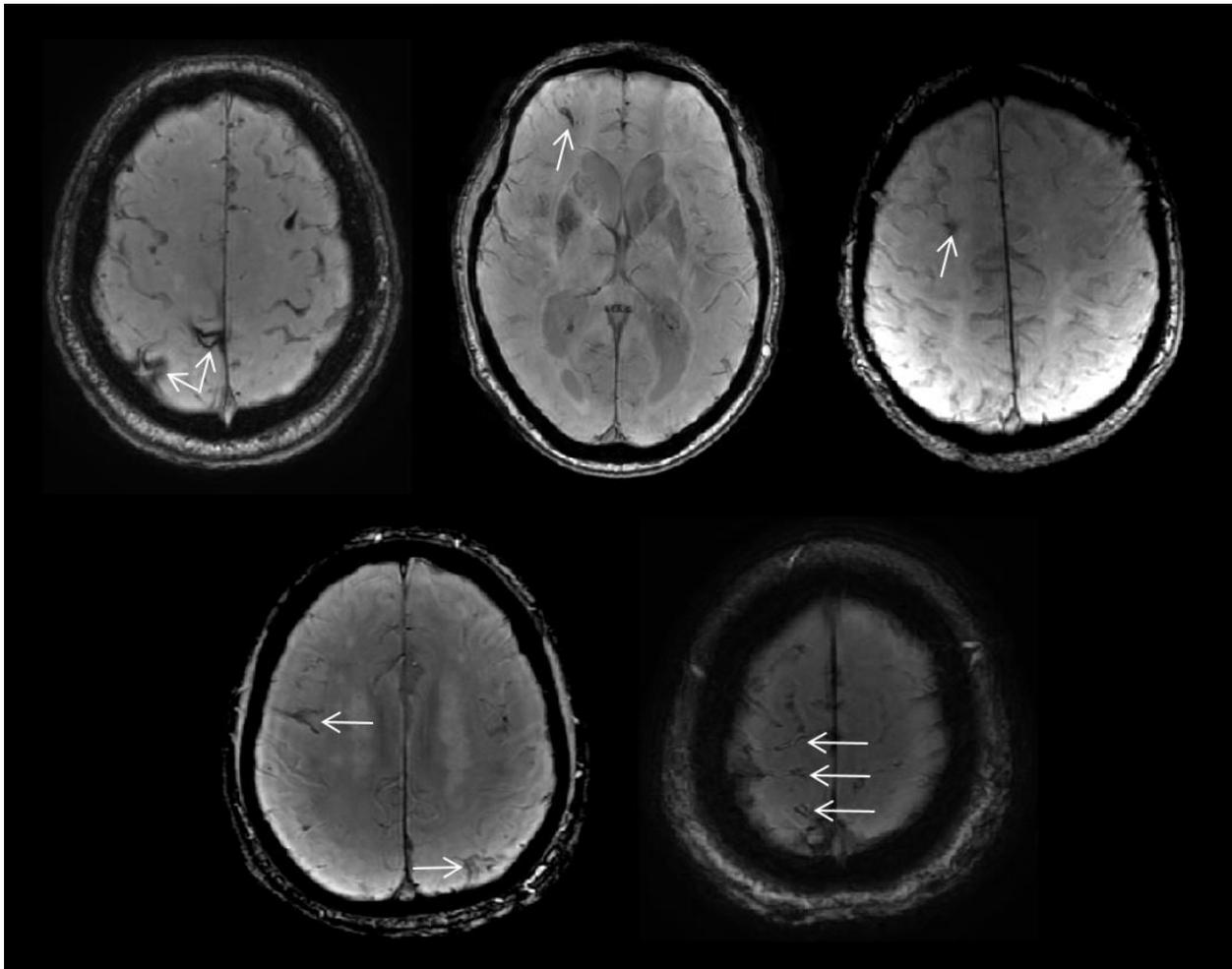


Tableau 26. Prédicteurs des changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses univariées

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
Age	-0.25 (0.06)	< .001	-0.29 (0.06)	< .001	0.39 (0.05)	< .001	0.23 (0.05)	< .001
Hommes	0.05 (0.06)	0.4	0.1 (0.06)	0.1	-0.17 (0.06)	0.002	-0.18 (0.05)	< .001
Niveau d'éducation	-0.05 (0.06)	0.4	0.02 (0.06)	0.8	-0.08 (0.06)	0.2	-0.14 (0.06)	0.01
IQCODE	-0.2 (0.07)	0.003	-0.18 (0.08)	0.02	0.1 (0.07)	0.1	-0.006 (0.07)	0.9
HAD	-0.07 (0.04)	0.08	-0.11 (0.04)	0.002	0.11 (0.04)	0.01	0.01 (0.05)	0.8
Hypertension	-0.12 (0.06)	0.04	-0.17 (0.06)	0.006	0.2 (0.06)	0.001	0.09 (0.06)	0.1
Antithrombotiques	0.0008 (0.06)	1	-0.02 (0.06)	0.8	0.02 (0.06)	0.7	-0.05 (0.06)	0.4
Score SVD	-0.16 (0.06)	0.005	-0.18 (0.06)	0.003	0.13 (0.06)	0.02	0.13 (0.05)	0.02
Score AAC \geq 1	-0.19 (0.06)	< .001	-0.25 (0.06)	< .001	0.13 (0.06)	0.03	0.15 (0.05)	0.006
HSB sévères	-0.18 (0.06)	0.002	-0.22 (0.06)	< .001	0.13 (0.06)	0.02	0.14 (0.05)	0.01
Lacunes	-0.05 (0.06)	0.4	-0.07 (0.06)	0.2	0.12 (0.06)	0.04	0.07 (0.06)	0.2
MB profonds	-0.06 (0.06)	0.3	-0.07 (0.06)	0.2	0.02 (0.06)	0.7	0.04 (0.06)	0.5
\geq 2 MB lobaires	-0.13 (0.06)	0.03	-0.14 (0.06)	0.02	0.05 (0.06)	0.3	0.13 (0.05)	0.02
EPV dilatés NGC	-0.13 (0.06)	0.03	-0.1 (0.06)	0.1	0.05 (0.06)	0.4	0.09 (0.06)	0.1
EPV dilatés CSO	-0.02 (0.06)	0.8	-0.07 (0.06)	0.3	-0.009 (0.06)	0.9	-0.04 (0.06)	0.5
SSc focale	-0.04 (0.06)	0.5	-0.01 (0.06)	0.9	0.09 (0.06)	0.1	0.16 (0.06)	0.006
Volume infarctus	-0.23 (0.06)	< .001	-0.21 (0.06)	< .001	0.17 (0.06)	0.003	0.19 (0.05)	< .001
Volume cortical	0.21 (0.06)	< .001	0.17 (0.06)	0.005	-0.27 (0.05)	< .001	-0.24 (0.05)	< .001

Abréviations : IQCODE : « Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly », AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, SVD : “Small vessel disease”, HSB : hypersignaux de la substance blanche, MB : microbleeds, EPV : espaces périvasculaires, NGC : noyaux gris centraux, CSO : centre semi-ovale, SSc : sidérose superficielle corticale.

Les HSB sévères, MB lobaires, EPV dilatés CSO, et la SSc étaient définis selon la définition des items du score AAC. Les lacunes, MB profonds, et EPV dilatés NGC étaient définis selon la définition des items du score SVD.

Tableau 27. Associations entre le score AAC, ses items, et les changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses multivariées

	MoCA		Test d'Isaacs		ZCT : temps d'exécution		ZCT : nombre d'erreurs	
	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p
<i>Analyses multivariées 1</i>								
Age	-0.18 (0.06)	0.005	-0.22 (0.07)	0.001	0.34 (0.06)	< .001	0.11 (0.06)	0.07
Hommes	0.003 (0.05)	1	0.03 (0.06)	0.6	-0.12 (0.05)	0.02	-0.16 (0.05)	0.002
Niveau d'éducation	-0.09 (0.05)	0.08	-0.04 (0.06)	0.5	-0.01 (0.05)	0.8	-0.08 (0.05)	0.1
HAD	-0.07 (0.04)	0.1	-0.1 (0.04)	0.004	0.09 (0.04)	0.03	-0.02 (0.04)	0.7
Score AAC \geq 1	-0.15 (0.06)	0.01	-0.18 (0.06)	0.004	-0.01 (0.05)	0.8	0.11 (0.05)	0.04
Volume infarctus	-0.23 (0.06)	< .001	-0.22 (0.06)	< .001	0.09 (0.05)	0.08	0.15 (0.05)	0.008
Volume cortical	0.03 (0.07)	0.7	-0.03 (0.07)	0.6	-0.08 (0.06)	0.2	-0.11 (0.06)	0.07
<i>Analyses multivariées 2</i>								
Age	-0.19 (0.06)	0.004	-0.23 (0.07)	0.001	0.34 (0.06)	< .001	0.1 (0.06)	0.09
Hommes	0.001 (0.06)	1	0.02 (0.06)	0.7	-0.13 (0.05)	0.01	-0.18 (0.05)	< .001
Niveau d'éducation	-0.09 (0.05)	0.09	-0.03 (0.06)	0.6	-0.005 (0.05)	0.9	-0.07 (0.05)	0.1
HAD	-0.06 (0.04)	0.1	-0.1 (0.04)	0.004	0.09 (0.04)	0.03	-0.01 (0.04)	0.7
Sévère HSB	-0.16 (0.06)	0.01	-0.17 (0.06)	0.007	0.004 (0.05)	0.9	0.08 (0.06)	0.2
\geq 2 MB lobaires	-0.09 (0.06)	0.1	-0.09 (0.06)	0.1	0.01 (0.05)	0.8	0.06 (0.05)	0.2

EPV dilatés CSO	-0.0003 (0.06)	1	-0.04 (0.06)	0.4	-0.06 (0.05)	0.3	-0.03 (0.05)	0.6
SSc focale	0.04 (0.06)	0.5	0.08 (0.06)	0.2	0.04 (0.05)	0.4	0.12 (0.05)	0.02
Volume infarctus	-0.24 (0.06)	< .001	-0.23 (0.06)	< .001	0.1 (0.05)	0.07	0.15 (0.05)	0.01
Volume cortical	0.01 (0.07)	0.9	-0.04 (0.07)	0.5	-0.07 (0.06)	0.2	-0.11 (0.06)	0.08

Abréviations : AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, HSB : hypersignaux de la substance blanche, MB : microbleeds, EPV : espaces périvasculaires, CSO : centre semi-ovale, SSc : sidérose superficielle corticale.

De façon similaire au score AAC, le score SVD était significativement associé à l'évolution de tous les scores cognitifs dans les analyses univariées. Dans les analyses multivariées, le score SVD est resté associé à l'évolution de la MoCA ($\beta = -0.14$, $p = 0.02$), du test d'Isaacs ($\beta = -0.12$, $p = 0.04$), et du nombre d'erreurs au test de Zazzo ($\beta = 0.11$, $p = 0.04$, **Tableau 28**). L'analyse des items du score SVD a montré que seuls les HSB sévères étaient significativement associés à ces scores cognitifs.

Tableau 28. Associations entre le score SVD, ses items, et les changements des scores cognitifs sur l'année de suivi : analyses multivariées

	MoCA		Test d'Isaacs		Zazzo : temps		Zazzo : erreurs	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
<i>Analyses multivariées 1</i>								
Age	-0.2 (0.06)	0.002	-0.26 (0.06)	< .001	0.33 (0.06)	< .001	0.12 (0.06)	0.04
Hommes	0.007 (0.06)	0.9	0.04 (0.06)	0.5	-0.12 (0.05)	0.02	-0.16 (0.05)	0.001
Niveau d'éducation	-0.09 (0.05)	0.1	-0.03 (0.06)	0.6	-0.01 (0.05)	0.8	-0.08 (0.05)	0.1
HAD	-0.07 (0.04)	0.1	-0.11 (0.04)	0.004	0.09 (0.04)	0.03	-0.01 (0.04)	0.7

Score SVD	-0.14 (0.06)	0.02	-0.12 (0.06)	0.04	0.03 (0.05)	0.6	0.11 (0.05)	0.04
Volume infarctus	-0.23 (0.06)	< .001	-0.23 (0.06)	< .001	0.1 (0.05)	0.06	0.16 (0.06)	0.005
Volume cortical	0.01 (0.07)	0.8	-0.05 (0.07)	0.5	-0.08 (0.06)	0.2	-0.1 (0.06)	0.1
<i>Analyses multivariées 2</i>								
Age	-0.2 (0.06)	0.003	-0.26 (0.07)	< .001	0.34 (0.06)	< .001	0.11 (0.06)	0.06
Hommes	-0.0003 (0.06)	1	0.02 (0.06)	0.7	-0.11 (0.05)	0.02	-0.16 (0.05)	0.002
Niveau d'éducation	-0.09 (0.05)	0.1	-0.03 (0.06)	0.6	-0.01 (0.05)	0.8	-0.08 (0.05)	0.1
HAD	-0.07 (0.04)	0.1	-0.1 (0.04)	0.004	0.09 (0.04)	0.03	-0.02 (0.04)	0.7
HSB sévères	-0.14 (0.07)	0.04	-0.16 (0.07)	0.02	0.01 (0.06)	0.9	0.09 (0.06)	0.1
Lacunes	0.07 (0.06)	0.3	0.06 (0.06)	0.3	0.04 (0.05)	0.5	-0.02 (0.06)	0.7
MB profonds	-0.05 (0.06)	0.4	-0.07 (0.06)	0.2	0.02 (0.05)	0.7	0.03 (0.05)	0.6
EPV dilatés NGC	-0.06 (0.06)	0.3	0.003 (0.06)	1	-0.04 (0.05)	0.4	0.05 (0.05)	0.4
Volume infarctus	-0.24 (0.06)	< .001	-0.23 (0.06)	< .001	0.1 (0.05)	0.06	0.16 (0.06)	0.005
Volume cortical	0.02 (0.07)	0.7	-0.04 (0.07)	0.5	-0.07 (0.06)	0.2	-0.11 (0.06)	0.08

Abréviations : HAD : “ Hospital and Depression scale”, SVD : “Small vessel disease”, HSB : hypersignaux de la substance blanche, MB : microbleeds, EPV : espaces périvasculaires, NGC : noyaux gris centraux.

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Cette étude a montré qu'un profil radiologique d'AAC est peu fréquent dans une population de patients ayant présenté un infarctus cérébral sans troubles cognitifs préexistants, mais qu'il est associé aux performances cognitives, comme le score SVD. De plus, nous avons trouvé que la SSc était associée à un ralentissement de la récupération des fonctions attentionnelles.

4.2. Faible prévalence du profil d'AAC

Bien que les mécanismes physiopathologiques de l'apparition de troubles cognitifs post-infarctus cérébral ne soient pas complètement connus, il a été suggéré que la présence d'une atrophie cérébrale et d'HSB préexistants l'AVC étaient des déterminants de la récupération. Alors que dans les hémorragies intracérébrales, l'AAC a été clairement associée au pronostic cognitif (173,176), dans notre population de patients ayant présenté des infarctus cérébraux, nous n'avons pas trouvé de telle association. Ceci est probablement lié à notre population, où la prévalence d'un profil d'AAC sévère était faible (le score AAC maximal était à 3 dans notre étude alors qu'il peut aller jusqu'à 6), comparativement à des populations d'hémorragies intracérébrales où les biomarqueurs d'AAC sont supposés être plus fréquents et plus sévères. En effet, il a été rapporté la présence d'un profil d'AAC dans au moins 5 à 20% de toutes les hémorragies intracérébrales (169), et un score AAC entre 4 et 6 a été rapporté chez plus de 40% des patients ayant une hémorragie intracérébrale et une AAC (172). Néanmoins, la prévalence du profil d'AAC dans notre population semble se rapprocher de celle des microbleeds liés à l'AAC décrites chez des patients ayant bénéficié par la suite d'une thrombolyse pour un infarctus cérébral. En effet, cette prévalence atteignait 11% dans une méta-analyse ayant pris en compte les microbleeds liés à l'AAC en pré-thrombolyse (179), et 11.5% dans notre étude.

4.3. Sidérose corticale et pronostic cognitif

Nous avons observé que la présence de SSc était associée à un ralentissement de la récupération des fonctions attentionnelles, indépendamment des autres biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales, de l'atrophie corticale, du volume de l'infarctus, et des facteurs démographiques. Cette observation est concordante avec les résultats d'une autre étude (173) où il avait été rapporté que la présence de SSc était associée aux troubles cognitifs, alors que les autres items du score AAC ne l'étaient pas. Ceci soulève l'hypothèse que certains composants du score total AAC sont plus importants dans la récupération cognitive, et seraient des biomarqueurs plus pertinents de vulnérabilité cognitive. Le rôle spécifique de la SSc dans la récupération cognitive est mal connu, et il semble que la SSc serait plutôt un biomarqueur de sévérité de l'AAC (180–183). Par extension aux mécanismes proposés pour expliquer la relation entre l'AAC et les troubles cognitifs, la SSc pourrait participer au dysfonctionnement cognitif par une irritation corticale, ou par une altération de la perfusion cérébrale et de la vasoréactivité (184). La SSc pourrait encore être un biomarqueur de processus pathologiques microstructuraux participant à

l'interruption de réseaux neuronaux (185), comme le réseau du contrôle attentionnel (106). D'ailleurs, nous avons observé que la SSc était principalement localisée dans les lobes frontaux et pariétaux, qui sont des régions englobant les voies du réseau du contrôle attentionnel. Des études complémentaires incluant des analyses de l'intégrité microstructurale et fonctionnelle sont cependant nécessaires pour étayer cette hypothèse.

4.4. HSB et pronostic cognitif

La relation entre les HSB et les performances cognitives peut aussi être expliquée par une interruption des réseaux neuronaux et une altération de la perfusion cérébrale (184,185). De la même façon que rapportée dans une large méta-analyse (186), nous avons observé une association entre la sévérité des HSB, la cognition globale et les fonctions exécutives. Lorsqu'on considère la définition des scores AAC et SVD, l'évaluation de la sévérité des HSB est similaire dans les deux scores. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure sur le mécanisme physiopathologique sous-tendant les associations avec les performances cognitives, pouvant être lié à la lipohyalinose et artériosclérose secondaires aux facteurs de risque cardiovasculaires, ou aux dépôts de protéines β amyloïdes dans la paroi des vaisseaux corticaux et leptoméningés secondaires à l'AAC. La distribution des HSB étant plus postérieure dans l'AAC (187), l'évaluation du score AAC pourrait être optimisée dans l'avenir, en prenant en compte non seulement la sévérité des HSB (qui peut aussi être secondaire à l'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaires), mais aussi leur distribution postérieure.

4.5. Limites

Les résultats de cette étude sont à interpréter en considérant quelques limites. Premièrement, la prévalence des biomarqueurs d'AAC était faible. Ceci peut être expliqué, comme évoqué ci-dessus, par la sélection de patients ayant présenté un infarctus cérébral et non une hémorragie intracérébrale, rendant plus faible la probabilité de détecter un profil d'AAC. De plus, l'absence de troubles cognitifs antérieurs à l'infarctus faisait partie des critères d'inclusion, ce qui a pu participer au faible taux de patients ayant un profil d'AAC. Cependant, la présence d'associations significatives entre certains composants du score AAC et les performances cognitives renforcent l'hypothèse d'une vulnérabilité cognitive, même pour des faibles charges lésionnelles d'AAC. Deuxièmement, la SSc identifiée était supposée être liée à

l'AAC, comme l'AAC est la cause la plus commune de SSc non traumatique et non anévrismale (180). Mais nous ne pouvons exclure les autres potentielles causes de SSc, incluant le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ou la vascularite. Le suivi des patients n'était cependant pas en faveur de tels diagnostics.

5. Conclusion

La SSc, biomarqueur d'AAC, est associée à un ralentissement de la récupération des processus attentionnels après un infarctus cérébral, alors que la sévérité des HSB, marqueurs à la fois d'AAC et de maladie des petites artères liée aux facteurs de risque cardiovasculaires, est associée à la récupération cognitive globale. Bien qu'asymptomatique avant l'agression cérébrale, un profil d'AAC préexistant peut constituer un marqueur de vulnérabilité cognitive.

Conclusion générale et perspectives

Nous avons montré au cours de ces quatre chapitres, l'importance de la prise en compte du parenchyme cérébral autour de l'infarctus cérébral. Au-delà de la valeur prédictive connue du volume et de la localisation de la lésion ischémique aiguë, le parenchyme cérébral sur lequel survient l'AVC a aussi une valeur pronostique. Nos résultats confortent l'importance des biomarqueurs les plus couramment rapportés, comme l'atrophie corticale et les HSB, avec des mesures quantitatives objectives. Concernant les HSB, les variations des associations avec les performances cliniques selon les chapitres (la sévérité des HSB était associée à la MoCA et au test d'Isaacs uniquement dans les modèles multivariés finaux des chapitres II et IV) peuvent s'expliquer par le choix de la méthode d'analyse. En effet, les HSB ont été segmentés grâce à l'outil « Lesion Segmentation Tool » sous SPM 12 dans le chapitre I, mais devant un manque de précision, nous avons poursuivi les analyses avec des segmentations manuelles, plus précises. Ces variations peuvent aussi s'expliquer par l'évaluation de la sévérité des HSB au travers du score SVD (chapitre III), ce qui a pu sous-estimer le poids réel des HSB pris isolément, ou encore par le choix de la méthode d'ajustement pour les comparaisons multiples (par exemple, utilisation de la méthode de Bonferroni dans le chapitre I, plus restrictive que la méthode de Holm utilisée dans le chapitre II).

En plus de ces biomarqueurs le plus souvent cités dans la récupération post-AVC, nous nous sommes intéressés à trois autres biomarqueurs davantage analysés chez le sujet âgé sain ou dans les pathologies neurodégénératives : l'intégrité microstructurale de la SBAN, les MIC corticaux chroniques, et les biomarqueurs d'AAC. Alors que le volume cortical et les HSB étaient plutôt associés aux fonctions cognitives globales et aux fonctions exécutives, la charge des MIC corticaux et la présence de sidérose corticale superficielle étaient plutôt associées à la vitesse neuropsychologique et aux fonctions attentionnelles. Bien que ce travail de thèse ait davantage été axé sur la récupération des fonctions cognitives, nous avons pu observer une influence de l'intégrité microstructurale de la SBAN sur le pronostic fonctionnel global mesuré par le mRS.

Ces « nouveaux » biomarqueurs radiologiques apportent de nouvelles explications potentielles des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la récupération, qui est une question fréquente posée par les patients dès la phase aiguë ou subaiguë de leur AVC. Cependant, l'apport de ces biomarqueurs à l'échelle individuelle reste incertain, comme souvent dans les études d'imagerie. Et leur utilisation en routine clinique peut être limitée, car nécessitant des outils d'analyse spécifiques plutôt utilisés dans le milieu de la recherche (par exemple, pour l'analyse du volume cortical ou de l'intégrité microstructurale de la SBAN), ou un temps d'analyse élevé (par exemple, pour la détection des MIC corticaux). De plus, nous avons pu constater le poids important des variables démographiques, incluant notamment l'âge et le niveau d'éducation, rappelant l'influence de l'âge comme facteur de vulnérabilité connu, et de la réserve cognitive. Afin d'analyser l'influence des biomarqueurs radiologiques seuls, nous avons construits des modèles purement « radiologiques », distincts des modèles « clinico-radiologiques ». Ces modèles « radiologiques » ont par ailleurs permis d'éviter une surcorrection liée à la colinéarité des variables, comme l'âge et les volumes d'HSB et de substance grise (Chapitre II, Tableau 8). Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse qu'en plus du concept de fragilité lié aux caractéristiques cliniques du patient, il peut exister une « fragilité radiologique » participant au pronostic après un infarctus cérébral.

Par ailleurs, bien que nos résultats permettent d'établir des relations entre les biomarqueurs radiologiques et les scores cliniques, utilisés essentiellement en variables continues, ils ne permettent pas de déterminer la valeur prédictive de ces biomarqueurs d'un état pathologique ou non. Des compléments d'analyses prenant des valeurs seuils des scores cliniques définissant un état pathologique, permettraient de calculer des paramètres de sensibilités, spécificités et valeurs prédictives, et ainsi d'avoir une information plus exacte sur la prédiction. Néanmoins, ces analyses risquent de ne pas apporter beaucoup de résultats sur la population de l'étude, étant donné les bonnes performances cognitives et fonctionnelles et l'évolution positive de la grande majorité des patients. La sélection des patients fait partie des limites des différents chapitres. En effet, même si les critères d'inclusion permettaient le recrutement d'infarctus cérébraux de sévérité variable, notre population était constituée d'infarctus de sévérité mineure à modérée, due à l'incapacité des patients les plus sévères à réaliser les évaluations cliniques et le protocole d'imagerie pour avoir des images de qualité suffisante pour être analysées. Ceci a pu entraîner un biais de sélection, empêchant la généralisation des résultats chez les patients les plus sévères. De plus, notre évaluation neuropsychologique n'était pas exhaustive, mais la MoCA est un outil de dépistage ayant une bonne sensibilité et spécificité dans la détection des troubles cognitifs touchant au moins un domaine (44), et

les troubles des fonctions exécutives, attentionnelles, et la vitesse neuropsychologique testés par le test d'Isaacs et de Zazzo, sont des domaines souvent altérés après un infarctus cérébral (15,188). Nous avons choisi des tests simples reproductibles en routine, et l'addition de tests évaluant l'équilibre et l'humeur dans le même temps a contribué à limiter le temps de l'évaluation neuropsychologique. L'évaluation de l'état cognitif antérieur par l'IQCODE peut également constituer une limite. Il est possible que cet hétéro-questionnaire n'ait pu détecter de discrets dysfonctionnements cognitifs non relevés par le proche du patient. Un auto-questionnaire pourrait être plus pertinent.

En perspectives de ce travail de thèse, il pourra être intéressant d'évaluer l'évolution longitudinale de ces biomarqueurs radiologiques et leurs relations avec l'évolution clinique en constituant des groupes de patients pathologiques et contrôles. L'effet d'interventions thérapeutiques ou de rééducation fonctionnelle sur ces biomarqueurs radiologiques en relation avec la récupération clinique pourra faire l'objet de futures études. Finalement, d'autres séquences IRM et méthodes de traitement, incluant le transfert de magnétisation, la spectroscopie, la mesure de l'épaisseur corticale, la tractographie, ont également montré un intérêt dans l'analyse du parenchyme cérébral autour de l'infarctus et à distance. Ces techniques ont fait l'objet d'une revue de la littérature présentée en Annexe 9, et seront également intéressantes à exploiter.

Bibliographie

1. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:59–68.
2. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:2–8.
3. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22:391–7.
4. del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb Res*. 2000;98:73–81.
5. Deplanque. *Correspondances en neurologie vasculaire*. 2006, vol VI.
6. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388:1459–544.
7. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388:1603–58.
8. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245–54.
9. Béjot Y, Osseby GV, Aboa-Eboulé C, Durier J, Lorgis L, Cottin Y, et al. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:324–9.
10. Béjot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164:138–47.
11. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
12. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:14–9.
13. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:112–23.
14. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke*. 2012;7:570–81.

15. Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, LeBas JF, Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke*. 2009;40:2473–9.
16. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9:1017–25.
17. Schöttke H, Giabbiconi C-M. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors. *Int Psychogeriatr*. 2015;27:1805–12.
18. Goldfinger JZ, Edmondson D, Kronish IM, Fei K, Balakrishnan R, Tuhim S, et al. Correlates of post-traumatic stress disorder in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1099–105.
19. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:23–39.
20. Kotila M, Waltimo O, Niemi ML, Laaksonen R, Lempinen M. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke*. 1984;15:1039–44.
21. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke*. 2006;37:193–8.
22. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006–18.
23. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorov V, et al. Do Acute Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Lesions Identify Final Infarct Volume in Ischemic Stroke? *Stroke*. 2006;37:98–104.
24. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:534–46.
25. Kliper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, Artzi M, Korczyn AD, Shenhar-Tsarfaty S, et al. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions. *PloS One*. 2014;9:e105461.
26. Etherton MR, Wu O, Cougo P, Giese A-K, Cloonan L, Fitzpatrick KM, et al. Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88:1701-08.
27. Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, Li H, Cloonan L, Bouts MJ, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:75–86.
28. Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, Guttmann CRG, Sagnier S, Renou P, et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2016;47:1053–9.
29. Boers AMM, Jansen IGH, Brown S, Lingsma HF, Beenen LFM, Devlin TG, et al. Mediation of the Relationship Between Endovascular Therapy and Functional Outcome by Follow-up Infarct Volume in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2019;76:194–202.
30. Rosso C, Blanc R, Ly J, Samson Y, Lehericy S, Gory B, et al. Impact of infarct location on functional outcome following endovascular therapy for stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:313–9.
31. Rangaraju S, Streib C, Aghaebrahim A, Jadhav A, Frankel M, Jovin TG. Relationship Between Lesion Topology and Clinical Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2015;46:1787–92.

32. 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.* 2007;23:408–16.
33. Tay SY, Ampil ER, Chen CPLH, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci.* 2006;250:58–61.
34. Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, Hommel M. Predicting cognitive dysfunctioning in nondemented patients early after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:415–23.
35. Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke.* 2009;40:677–82.
36. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci.* 2003;6:448–50.
37. Rorden C, Karnath H-O, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci.* 2007;19:1081–8.
38. Dinomais M, Hertz-Pannier L, Groeschel S, Chabrier S, Delion M, Husson B, et al. Long term motor function after neonatal stroke: Lesion localization above all. *Hum Brain Mapp.* 2015;36:4793–807.
39. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttmann CR, Debruxelles S, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke.* 2016;47:66–73.
40. Ernst M, Boers AMM, Forkert ND, Berkhemer OA, Roos YB, Dippel DWJ, et al. Impact of Ischemic Lesion Location on the mRS Score in Patients with Ischemic Stroke: A Voxel-Based Approach. *AJNR.* 2018;39:1989–94.
41. Schotten MT de, Tomaiuolo F, Aiello M, Merola S, Silvetti M, Lecce F, et al. Damage to White Matter Pathways in Subacute and Chronic Spatial Neglect: A Group Study and 2 Single-Case Studies with Complete Virtual “In Vivo” Tractography Dissection. *Cereb Cortex.* 2014;24:691–706.
42. Verdon V, Schwartz S, Lovblad K-O, Hauert C-A, Vuilleumier P. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain.* 2010;133:880–94.
43. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke.* 2014;45:3008–18.
44. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–9.
45. Sagnier S, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Renou P, et al. The Influence of Stroke Location on Cognitive and Mood Impairment. A Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:1236–42.
46. Castellanos-Pinedo F, Hernández-Pérez JM, Zurdo M, Rodríguez-Fúnez B, Hernández-Bayo JM, García-Fernández C, et al. Influence of premorbid psychopathology and lesion location on affective and behavioral disorders after ischemic stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23:340–7.
47. Grajny K, Pyata H, Spiegel K, Lacey EH, Xing S, Brophy C, et al. Depression Symptoms in Chronic Left Hemisphere Stroke Are Related to Dorsolateral Prefrontal Cortex Damage. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28:292–8.

48. Hama S, Murakami T, Yamashita H, Onoda K, Yamawaki S, Kurisu K. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32:633–42.
49. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain J Neurol*. 2014;137:2408–22.
50. Chu W-J, Mason GF, Pan JW, Hetherington HP, Liu H-G, San Pedro EC, et al. Regional cerebral blood flow and magnetic resonance spectroscopic imaging findings in diaschisis from stroke. *Stroke*. 2002;33:1243–8.
51. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke*. 2007;38:840–5.
52. Bonilha L, Nesland T, Rorden C, Fillmore P, Ratnayake RP, Fridriksson J. Mapping remote subcortical ramifications of injury after ischemic strokes. *Behav Neurol*. 2014;2014:215380.
53. Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex*. 2011;21:756–68.
54. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain J Neurol*. 2003;126:2476–96.
55. Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, Diekhoff S, Ameli M, Fink GR, et al. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:2941–56.
56. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20:S69-74.
57. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS One*. 2012;7:e38268.
58. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain J Neurol*. 2014;137:1167–75.
59. Murray AD, Staff RT, McNeil CJ, Salarirad S, Ahearn TS, Mustafa N, et al. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain J Neurol*. 2011;134:3687–96.
60. Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*. 2003;60:831–6.
61. Marques P, Moreira P, Magalhães R, Costa P, Santos N, Zihl J, et al. The functional connectome of cognitive reserve. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:3310-22.
62. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11:1006–12.
63. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging*. 2012;33:423.e15-25.
64. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-156.
65. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:726–34.

66. Feng L, Nyunt MSZ, Gao Q, Feng L, Lee TS, Tsoi T, et al. Physical Frailty, Cognitive Impairment, and the Risk of Neurocognitive Disorder in the Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72:369-75.
67. Etman A, Burdorf A, Van der Cammen TJM, Mackenbach JP, Van Lenthe FJ. Socio-demographic determinants of worsening in frailty among community-dwelling older people in 11 European countries. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:1116–21.
68. Eeles EMP, White SV, O’Mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012;41:412–6.
69. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev*. 2015;20:1–10.
70. Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:1536–44.
71. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr IPA*. 2004;16:275–93.
72. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1973;123:467–70.
73. Zazzo R. Manuel pour l’examen psychologique de l’enfant. Neuchâtel: Delachaux et Niestlé; 1969.
74. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
75. Graham JE, Ostir GV, Kuo Y-F, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Relationship between test methodology and mean velocity in timed walk tests: a review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:865–72.
76. Pendlebury ST, Markwick A, de Jager CA, Zamboni G, Wilcock GK, Rothwell PM. Differences in Cognitive Profile between TIA, Stroke and Elderly Memory Research Subjects: A Comparison of the MMSE and MoCA. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:48–54.
77. Snaphaan L, de Leeuw F-E. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007;38:198–203.
78. Nijssen B, Visser-Meily JMA, van Mierlo ML, Post MWM, de Kort PLM, van Heugten CM. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment. *Stroke*. 2017;48:98–104.
79. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, MacMahon S, Tzourio-Mazoyer N, et al. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009;40:2219–21.
80. Dobbie S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010;41:600–6.
81. Muller M, Appelman APA, van der Graaf Y, Vincken KL, Mali WPTM, Geerlings MI. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiol Aging*. 2011;32:885–93.

82. Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*. 2005;58:610–6.
83. Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, Stephens S, Kenny RA, Ballard C, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1664–9.
84. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol*. 2000;57:1295–300.
85. Tang WK, Chan SSM, Chiu HFK, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TCY, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke*. 2004;35:930–5.
86. 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*. 2015;46:425–32.
87. 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*. 2012;43:808–14.
88. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, Mäntylä R, Pohjasvaara T, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *Eur J Neurol*. 2004;11:825–32.
89. Cordoliani-Mackowiak M-A, Hénon H, Pruvo J-P, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60:585–90.
90. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Pruvo JP, Leys D. Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:641–7.
91. Kebets V, Gregoire SM, Charidimou A, Barnes J, Rantell K, Brown MM, et al. Prevalence and cognitive impact of medial temporal atrophy in a hospital stroke service: retrospective cohort study. *Int J Stroke*. 2015;10:861–7.
92. Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*. 2002;59:867–73.
93. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43:1683–9.
94. Chaudhari TS, Verma R, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, Sharma PK. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study. *J Neurol Sci*. 2014;340:150–8.
95. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:384–91.
96. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30:1323–41.
97. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008;12:26–41.

98. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*. 2012;59:3774–83.
99. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*. 2000;11:805–21.
100. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002;15:273–89.
101. Chu R, Thabane L, Ma J, Holbrook A, Pullenayegum E, Devereaux PJ. Comparing methods to estimate treatment effects on a continuous outcome in multicentre randomized controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:21.
102. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Roks G, Kappelle LJ. Delirium in acute stroke: a review. *Int J Stroke*. 2007;2:270–5.
103. Del Brutto OH, Mera RM, Cagino K, Fanning KD, Milla-Martinez MF, Nieves JL, et al. Neuroimaging signatures of frailty: A population-based study in community-dwelling older adults (the Atahualpa Project). *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:270–6.
104. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2011;76:993–9.
105. Fiebach CJ, Schlesewsky M, Lohmann G, von Cramon DY, Friederici AD. Revisiting the role of Broca's area in sentence processing: syntactic integration versus syntactic working memory. *Hum Brain Mapp*. 2005;24:79–91.
106. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:201–15.
107. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000;12:1–47.
108. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex*. 2013;23:739–49.
109. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279–306.
110. Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Wersching H, Korsukewitz C, Duning T, et al. Executive performance is related to regional gray matter volume in healthy older individuals. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:3333–46.
111. McIntosh AR, Grady CL, Ungerleider LG, Haxby JV, Rapoport SI, Horwitz B. Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *J Neurosci*. 1994;14:655–66.
112. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw F-E. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011;134:73–83.
113. Benson RR, Guttmann CRG, Wei X, Warfield SK, Hall C, Schmidt JA, et al. Older people with impaired mobility have specific loci of periventricular abnormality on MRI. *Neurology*. 2002;58:48–55.
114. Wolfson L, Wakefield DB, Moscufo N, Kaplan RF, Hall CB, Schmidt JA, et al. Rapid buildup of brain white matter hyperintensities over 4 years linked to ambulatory blood pressure, mobility, cognition, and depression in old persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1387–94.

115. Helenius J, Mayasi Y, Henninger N. White matter hyperintensity lesion burden is associated with the infarct volume and 90-day outcome in small subcortical infarcts. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:585–92.
116. Patti J, Helenius J, Puri AS, Henninger N. White Matter Hyperintensity-Adjusted Critical Infarct Thresholds to Predict a Favorable 90-Day Outcome. *Stroke.* 2016;47:2526–33.
117. Diao Q, Liu J, Wang C, Cao C, Guo J, Han T, et al. Gray matter volume changes in chronic subcortical stroke: A cross-sectional study. *NeuroImage Clin.* 2017;14:679–84.
118. Cai J, Ji Q, Xin R, Zhang D, Na X, Peng R, et al. Contralesional Cortical Structural Reorganization Contributes to Motor Recovery after Sub-Cortical Stroke: A Longitudinal Voxel-Based Morphometry Study. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:393.
119. Wang P, Jia X, Zhang M, Cao Y, Zhao Z, Shan Y, et al. Correlation of Longitudinal Gray Matter Volume Changes and Motor Recovery in Patients After Pontine Infarction. *Front Neurol.* 2018;9:312.
120. Fan F, Zhu C, Chen H, Qin W, Ji X, Wang L, et al. Dynamic brain structural changes after left hemisphere subcortical stroke. *Hum Brain Mapp.* 2013;34:1872–81.
121. Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, Royle NA, Murray C, Morris Z, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging.* 2015;36:909–18.
122. Gow AJ, Bastin ME, Muñoz Maniega S, Valdés Hernández MC, Morris Z, Murray C, et al. Neuroprotective lifestyles and the aging brain: activity, atrophy, and white matter integrity. *Neurology.* 2012;79:1802–8.
123. Deary IJ, Bastin ME, Pattie A, Clayden JD, Whalley LJ, Starr JM, et al. White matter integrity and cognition in childhood and old age. *Neurology.* 2006;66:505–12.
124. Rosario BL, Rosso AL, Aizenstein HJ, Harris T, Newman AB, Satterfield S, et al. Cerebral White Matter and Slow Gait: Contribution of Hyperintensities and Normal-appearing Parenchyma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:968–73.
125. Moscufo N, Wakefield DB, Meier DS, Cavallari M, Guttmann CRG, White WB, et al. Longitudinal microstructural changes of cerebral white matter and their association with mobility performance in older persons. *PloS One.* 2018;13:e0194051.
126. Cremers LGM, de Groot M, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging.* 2016;39:108–17.
127. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, Fletcher E, Reed B, Mungas D, et al. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR.* 2013;34:54–61.
128. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage.* 2006;31:1487–505.
129. Concha L. A macroscopic view of microstructure: using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience.* 2014;276:14–28.
130. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 1979;65-70.

131. Hooper D, Coughlan J, Mullen M. Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. :11.
132. Etherton MR, Wu O, Cougo P, Giese A-K, Cloonan L, Fitzpatrick KM, et al. Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88:1701–8.
133. Schaapsmeeders P, Tuladhar AM, Arntz RM, Franssen S, Maaijwee NAM, Rutten-Jacobs LCA, et al. Remote Lower White Matter Integrity Increases the Risk of Long-Term Cognitive Impairment After Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016;47:2517–25.
134. Li Y, Wu P, Liang F, Huang W. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PloS One*. 2015;10:e0122615.
135. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke*. 2015;46:2438–44.
136. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, Liu W, Kuijf HJ, Chu WW, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:1299–311.
137. Verlinden VJ, van der Geest JN, de Groot M, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Structural and microstructural brain changes predict impairment in daily functioning. *Am J Med*. 2014;127:1089-96.
138. Sedaghat S, Cremers LG, de Groot M, Hofman A, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Lower microstructural integrity of brain white matter is related to higher mortality. *Neurology*. 2016;87:927-34.
139. Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:545–53.
140. Pelletier A, Periot O, Dilharreguy B, Hiba B, Bordessoules M, Chanraud S, et al. Age-Related Modifications of Diffusion Tensor Imaging Parameters and White Matter Hyperintensities as Inter-Dependent Processes. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:255.
141. Jang H, Kwon H, Yang J-J, Hong J, Kim Y, Kim KW, et al. Correlations between Gray Matter and White Matter Degeneration in Pure Alzheimer’s Disease, Pure Subcortical Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Sci Rep*. 2017;7:9541.
142. Kim YJ, Kwon HK, Lee JM, Cho H, Kim HJ, Park HK, et al. Gray and white matter changes linking cerebral small vessel disease to gait disturbances. *Neurology*. 2016;86:1199–207.
143. Kim HJ, Im K, Kwon H, Lee J-M, Kim C, Kim YJ, et al. Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease. *Neurology*. 2015;85:63–70.
144. Vaqué-Alcázar L, Sala-Llonch R, Valls-Pedret C, Vidal-Piñeiro D, Fernández-Cabello S, Bargalló N, et al. Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders’ cognition. *Brain Imaging Behav*. 2017;11:318–32.
145. Dacosta-Aguayo R, Graña M, Fernández-Andújar M, López-Cancio E, Cáceres C, Bargalló N, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PloS One*. 2014;9:e86119.

146. Umarova RM, Beume L, Reisert M, Kaller CP, Klöppel S, Mader I, et al. Distinct white matter alterations following severe stroke: Longitudinal DTI study in neglect. *Neurology*. 2017;88:1546–55.
147. Pani E, Zheng X, Wang J, Norton A, Schlaug G. Right hemisphere structures predict poststroke speech fluency. *Neurology*. 2016;86:1574–81.
148. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011;42:722–7.
149. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017;16:730–40.
150. Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:425–36.
151. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA. The Relationship of Cerebral Vessel Pathology to Brain Microinfarcts. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2017;27:77–85.
152. van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Engelen-Lee J, Spliet WGM, Hendrikse J, Luijten PR, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:322–9.
153. Hilal S, Sikking E, Shaik MA, Chan QL, van Veluw SJ, Vrooman H, et al. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: A novel marker of cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016;87:1583–90.
154. van Dalen JW, Scuric EEM, van Veluw SJ, Caan MWA, Nederveen AJ, Biessels GJ, et al. Cortical microinfarcts detected in vivo on 3 Tesla MRI: clinical and radiological correlates. *Stroke*. 2015;46:255–7.
155. van Veluw SJ, Hilal S, Kuijf HJ, Ikram MK, Xin X, Yeow TB, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: Clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11:1500–9.
156. Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, Liu W, Shi L, Yang J, et al. Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2016;47:2450–5.
157. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822–38.
158. Zhu Y-C, Dufouil C, Mazoyer B, Soumaré A, Ricolfi F, Tzourio C, et al. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study. *AJNR*. 2011;32:709–13.
159. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83:1228–34.
160. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:967–72.
161. Hilal S, Chai YL, van Veluw S, Shaik MA, Ikram MK, Venketasubramanian N, et al. Association Between Subclinical Cardiac Biomarkers and Clinically Manifest Cardiac Diseases With Cortical Cerebral Microinfarcts. *JAMA Neurol*. 2017;74:403–10.

162. Leng X, Fang H, Pu Y, Zou X, Pan Y, Soo YOY, et al. Cortical Microinfarcts in Patients with Middle Cerebral Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:1760–5.
163. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11:272–82.
164. Ferro DA, van Veluw SJ, Koek HL, Exalto LG, Biessels GJ, Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) study group. Cortical Cerebral Microinfarcts on 3 Tesla MRI in Patients with Vascular Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:1443–50.
165. Coban H, Tung S, Yoo B, Vinters HV, Hinman JD. Molecular Disorganization of Axons Adjacent to Human Cortical Microinfarcts. *Front Neurol.* 2017;8:405.
166. De Reuck JL, Auger F, Durieux N, Cordonnier C, Deramecourt V, Pasquier F, et al. The Topography of Cortical Microinfarcts in Neurodegenerative Diseases and in Vascular Dementia: A Postmortem 7.0-Tesla Magnetic Resonance Imaging Study. *Eur Neurol.* 2016;76:57–61.
167. Seewann A, Vrenken H, Kooi E-J, van der Valk P, Knol DL, Polman CH, et al. Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:1202–10.
168. Lazeron RH, Langdon DW, Filippi M, van Waesberghe JH, Stevenson VL, Boringa JB, et al. Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesion on FLAIR. *Mult Scler.* 2000;6:280–5.
169. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:124–37.
170. Auriel E, Gurol ME, Ayres A, Dumas AP, Schwab KM, Vashkevich A, et al. Characteristic distributions of intracerebral hemorrhage-associated diffusion-weighted lesions. *Neurology.* 2012;79:2335–41.
171. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol.* 2011;69:320–7.
172. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, Oliveira-Filho J, Lauer A, Roongpiboonsopit D, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol.* 2016;73:994–1001.
173. Banerjee G, Wilson D, Ambler G, Osei-Bonsu Appiah K, Shakeshaft C, Lunawat S, et al. Cognitive Impairment Before Intracerebral Hemorrhage Is Associated With Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke.* 2018;49:40–5.
174. Xiong L, Boulouis G, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, Jessel MJ, Pasi M, et al. Dementia incidence and predictors in cerebral amyloid angiopathy patients without intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38:241–9.
175. Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862:926–38.
176. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15:820–9.
177. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* 1987;149:351–6.

178. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherck C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138:2126–39.
179. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis. *Stroke*. 2017;48:2084-90.
180. Lummel N, Wollenweber FA, Demaerel P, Bochmann K, Malik R, Opherck C, et al. Clinical spectrum, underlying etiologies and radiological characteristics of cortical superficial siderosis. *J Neurol*. 2015;262:1455–62.
181. Zonneveld HI, Goos JDC, Wattjes MP, Prins ND, Scheltens P, van der Flier WM, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in a memory clinic population. *Neurology*. 2014;82:698–704.
182. Shams S, Martola J, Charidimou A, Cavallin L, Granberg T, Shams M, et al. Cortical superficial siderosis: Prevalence and biomarker profile in a memory clinic population. *Neurology*. 2016;87:1110–7.
183. Wollenweber FA, Buerger K, Mueller C, Ertl-Wagner B, Malik R, Dichgans M, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in patients with cognitive impairment. *J Neurol*. 2014;261:277–82.
184. Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:926-38.
185. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*. 2015;17:17–30.
186. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
187. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Ni J, Ayres A, Reed A, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology*. 2014;83:794–800.
188. Hyndman D, Pickering RM, Ashburn A. The influence of attention deficits on functional recovery post stroke during the first 12 months after discharge from hospital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:656–63.

Publications et communications

1. Publications

- 1) Sagnier S**, Catheline G, Dilharreguy B, Munsch F, Bigourdan A, Poli M, Debruxelles S, Olindo S, Renou P, Rouanet F, Dousset V, Tourdias T, Sibon I. Admission brain cortical volume : an independent determinant of post-stroke cognitive vulnerability. *Stroke*. 2017;48:2113-20.
- 2) Sagnier S**, Renou P, Olindo S, Debruxelles S, Poli M, Rouanet F, Munsch F, Tourdias T, Sibon I. Gait change is associated with cognitive outcome after an acute ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:153.
- 3) Sagnier S**, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Renou P, Olindo S, Rouanet F, Dousset V, Tourdias T, Sibon I. The influence of stroke location on cognitive and mood impairment. A voxel-based lesion symptom mapping study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1236-42.
- 4) Sagnier S**, Okubo G, Catheline G, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Olindo S, Renou P, Rouanet F, Dousset V, Tourdias T, Sibon I. Chronic cortical cerebral microinfarcts slow down cognitive recovery after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:1430-36.
- 5) Sagnier S** and Sibon I. The new insights into human brain imaging after stroke. *J Neuro Res*. 2019;00:1-11.
- 6) Sagnier S**, Catheline G, Dilharreguy B, Linck P, Coupé P, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Olindo S, Renou P, Rouanet F, Dousset V, Berthoz-Landron S, Tourdias T, Sibon I. Normal appearing white matter integrity is a predictor of outcome after ischemic stroke. *Stroke*. Accepté le 30 septembre 2019.

2. Communications orales

1) Sagnier S, Baillet M, Catheline C, Dilharreguy B, Edde M, Sibon I. Impact du volume cortical sur le pronostic cognitif après un infarctus cérébral. 21^{èmes} journées de la Société Française Neuro-Vasculaire. Novembre 2016.

2) Sagnier S, Catheline G, Dilharreguy B, Sibon I. Rôle pronostique de l'intégrité de la substance blanche d'apparence normale après un infarctus cérébral. 23^{èmes} journées de la Société Française Neuro-Vasculaire. Novembre 2018.

3. Communications affichées

1) Sagnier S, Renou P, Olindo S, Debruxelles S, Poli M, Rouanet F, Munsch F, Tourdias T, Sibon I. L'évolution de l'équilibre est associée au pronostic cognitif après un infarctus cérébral. 21^{èmes} journées de la Société Française Neuro-Vasculaire. Novembre 2016.

2) Sagnier S, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Renou P, Olindo S, Rouanet F, Tourdias T, Sibon I. Impact de la localisation d'un infarctus cérébral sur le pronostic thymique et cognitif. 22^{èmes} journées de la Société Française Neuro-Vasculaire. Novembre 2017.

3) Sagnier S, Okubo G, Tourdias T, Sibon I. Chronic cortical cerebral microinfarcts slowdown cognitive recovery after acute ischemic stroke. European Stroke Organisation Conference 2019. Mai 2019.

Annexes

ANNEXE 1. « National Institute of Health Stroke Score » (NIHSS)

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

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

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

ANNEXE 2. « Informant Questionnaire in Cognitive Decline in the Elderly » (IQCODE)

Maintenant, nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou de votre parent tel qu'il était il y a dix ans, et que vous fassiez une comparaison avec ce qu'il est aujourd'hui. Il y a dix ans, cela veut dire en 198_. Vous trouverez ci-dessous une liste de situations dans lesquelles cette personne aurait à utiliser son intelligence ou sa mémoire : nous vous demandons d'indiquer pour chaque situation si vous estimez qu'il y a eu amélioration, stagnation ou détérioration au cours des dix années passées. Nous insistons sur l'importance de la comparaison entre aujourd'hui et il y a dix ans. Par exemple si, il y a dix ans, cette personne oubliait régulièrement où elle avait rangé les choses, et si tel est toujours le cas, indiquez "*sans grand changement*". Nous vous serions reconnaissants d'indiquer les changements observés en entourant la réponse adéquate. **Entre il y a dix ans et aujourd'hui, comment se comporte cette personne dans les situations suivantes:**

	1	2	3	4	5
1. Se souvenir de ce qui concerne les parents et amis (métiers, anniversaires, adresses...)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
2. Se souvenir des événements récents	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
3. Se souvenir de conversations quelques jours après	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
4. Se souvenir de son adresse et de son numéro de téléphone	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
5. Se souvenir de la date du jour et du mois	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
6. Se souvenir de l'endroit où les choses sont habituellement rangées	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
7. Retrouver des choses qui ont été rangées dans un endroit inhabituel	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
8. Savoir faire fonctionner des appareils familiers dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
9. Apprendre à utiliser un nouveau gadget ou un nouvel appareil dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
10. Apprendre de nouvelles choses en général	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
11. Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
12. Prendre des décisions sur les affaires quotidiennes	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
13. Savoir se servir de l'argent pour faire les courses	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

14. Savoir traiter les questions financières (allocation-retraite, rapports avec la banque)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
15. Savoir traiter les problèmes de calcul quotidiens (quelle quantité de nourriture acheter, la fréquence des visites des parents et amis)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
16. Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe, et être capable de raisonnement	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

ANNEXE 3. MoCA version 7.1

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

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

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

ANNEXE 4. Test d'Isaacs

STUDY N°: CL3-18886-012

SHORT STUDY TITLE : CL3-18886-PO-Aspirin-18000P-Prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischaemic origin

PATIENT N° [][][][][][]

VISIT M []_0_[]_0_[]_0_[]_0_[]

**SET TEST D'ISAACS DE FLUENCE VERBALE (IST)
(ISAACS' SET TEST OF VERBAL FLUENCY [IST])**

Isaacs B, et al. Br J Psychiatry 1973 : 123 : 467 - 470.

Lechevallier-Michel N, et al. Rev Neurol (Paris) 2004 : 160 : 1059 - 1070.

Ce test mesure la capacité à générer des listes de mots appartenant à quatre catégories sémantiques spécifiques en une durée limitée à 15 secondes par catégorie.

"Je vais vous indiquer une catégorie spécifique de mots. Vous devrez me citer au moins 10 mots appartenant à cette catégorie."

La première catégorie est couleur.

"Je vais vous demander de me citer les noms de 10 couleurs en 15 secondes".

Si le patient a compris ce que vous disiez, dites : **"citez-moi les couleurs maintenant"**.

Notez tous les mots mentionnés par le patient.

Noms : _____

Si le patient n'a mentionné aucun mot à la fin des 15 secondes, répétez l'explication. Le score est de 1 point par mot correct. Ne comptez pas les répétitions. Comptez uniquement les mots appartenant à la bonne catégorie.

Le score maximal possible est 10.

Sous-total ___ /10

"Maintenant je vais vous demander de me citer les noms de 10 animaux en 15 secondes. Etes-vous prêt?"

Si le patient répond oui, vous dites : **"Citez moi les animaux maintenant"**. Notez tous les mots dits par le patient.

Noms : _____

Si le patient n'a mentionné aucun mot à la fin des 15 secondes, répétez l'explication. Le score est de 1 point par mot correct. Ne comptez pas les répétitions. Comptez uniquement les mots appartenant à la bonne catégorie.

Le score maximal possible est 10.

Sous-total ___ /10

STUDY N°: CL3-18886-012

SHORT STUDY TITLE : CL3-18886-PO-Aspirin-18000P-Prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischaemic origin

PATIENT N° [][][][][][]

VISIT M [] [] [] [] [] [] [] []

SET TEST D'ISAACS DE FLUENCE VERBALE (IST) (suite)

"Maintenant je vais vous demander de me citer les noms de 10 fruits en 15 secondes. Etes-vous prêt?"

Si le patient répond oui, vous dites : **"citez-moi les fruits maintenant"**. Notez tous les mots dits par le patient.

Noms : _____

Si le patient n'a mentionné aucun mot à la fin des 15 secondes, répétez l'explication. Le score est de 1 point par mot correct. Ne comptez pas les répétitions. Comptez uniquement les mots appartenant à la bonne catégorie.
Le score maximal possible est 10.

Sous-total ___ /10

"Maintenant je vais vous demander de me citer les noms de 10 villes* en 15 secondes. Etes-vous prêt?"

Si le patient répond oui, vous dites : **"citez-moi les villes * maintenant"**. Notez tous les mots dits par le patient.

* A adapter à la situation locale, par ex. remplacez villes par départements ou régions

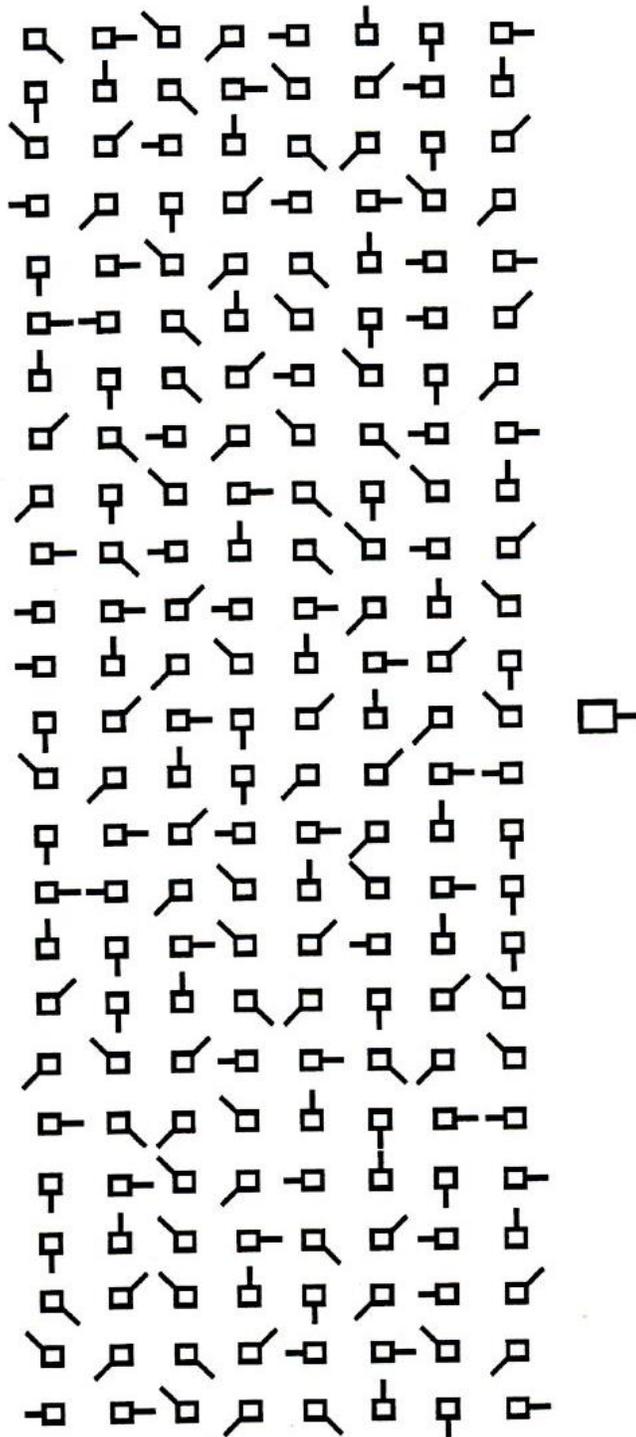
Noms : _____

Si le patient n'a mentionné aucun mot à la fin des 15 secondes, répétez l'explication. Le score est de 1 point par mot correct. Ne comptez pas les répétitions. Comptez uniquement les mots appartenant à la bonne catégorie.
Le score maximal possible est 10.

Sous-total ___ /10

SCORE TOTAL DU TEST d'ISAACS (additionnez les sous-totaux) ___ /40

ANNEXE 5. Test de barrage de Zazzo



Temps :

Nombre d'erreurs :

ANNEXE 6. Echelle « Hospital Anxiety and Depression »

**Evaluation de l'anxiété et de la dépression
HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)**

Référence : Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983 ;87 :361-70

*Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Liez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.
Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.*

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

--

ANNEXE 7. *Test de marche de 10 mètres*

Marche sur 20m, temps en secondes entre 5m et 15m.

Essai 1/ Temps en secondes de la marche sur 10m : _____

REPOS de 2min entre les 2 évaluations.

Essai 2/ Temps en secondes de la marche sur 10m : _____

ANNEXE 8. *Echelle modifiée de Rankin*

- 0 Aucun symptôme
- 1 Pas de handicap significatif malgré la présence de symptômes : capable de mener à bien toutes ses activités et obligations habituelles
- 2 Handicap minime : incapable de mener à bien toutes les activités antérieures, mais capable de s'assumer sans aucune assistance.
- 3 Handicap modéré : a besoin d'aide pour certaines choses, mais est capable de marcher sans assistance.
- 4 Handicap moyennement sévère : incapable de marcher sans assistance, et incapable d'assurer ses propres besoins physiques sans assistance. *Non classable en 5.*
- 5 Handicap sévère : grabataire, incontinent et nécessitant des soins et une surveillance constants.

The new insights into human brain imaging after stroke

Sharmila Sagnier, MD ^{1,2}; Igor Sibon, MD PhD ^{1,2}

Institutions:

¹UMR-5287 CNRS, Université de Bordeaux, EPHE PSL Research University, 33076 Bordeaux, France

²CHU de Bordeaux, Unité Neuro-vasculaire, 33076 Bordeaux, France

Running head: Brain imaging in stroke

Associate editor: Dr Sandra Chanraud

Word number: 5708

References: 96

Key words: lesion location, perfusion-weighted imaging, brain atrophy, cerebral cortical microinfarcts, diffusion tensor imaging, brain iron accumulation, outcome, cognition

Grant: none

Corresponding author:

Pr Igor Sibon

Unité Neuro-vasculaire, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

Mail : igor.sibon@chu-bordeaux.fr

Abstract

Over the last two decades, developments of human brain stroke imaging have raised several questions about the place of new MRI biomarkers in the acute management of stroke and the prediction of post-stroke outcome. Recent studies have demonstrated the main role of perfusion-weighted imaging in the identification of the best cerebral perfusion profile for a better response after reperfusion therapies in acute ischemic stroke. A major issue remains the early prediction of stroke outcome. While voxel-based lesion symptom mapping emphasized the influence of stroke location, the analysis of the brain parenchyma underpinning the stroke lesion showed the relevance of pre-stroke cerebral status, including cortical atrophy, white matter integrity, or presence of chronic cortical cerebral microinfarcts. Moreover, besides the evaluation of the visually abnormal brain tissue, the analysis of normal appearing brain parenchyma using diffusion tensor imaging, magnetization transfer imaging or spectroscopy, offered new biomarkers to improve the prediction of the prognosis and new targets to follow in therapeutic trials. The aim of this review was to depict the main new radiological biomarkers reported in the last two decades that will provide a more thorough prediction of functional, motor and neuropsychological outcome following stroke. These new developments in neuroimaging might be a cornerstone in the emerging personalized medicine for stroke patients.

Significance statement

Stroke is a major source of disability. This review highlights new radiological biomarkers contributing to predict post-stroke prognosis, coming from recent magnetic resonance imaging post-processing techniques. These new biomarkers might help to identify new targets in therapeutic trials aiming at limiting brain damages.

Introduction

Stroke is one of the major source of disability worldwide (Murray et al., 2015). Many determinants related to the patient or the characteristics of the acute brain injury have been identified as early predictors of post-stroke prognosis. Among them, increasing age, cardiovascular risk factors, low educational level, previous disability, history of previous stroke, cardiac failure and symptomatic atherosclerotic disease, along with stroke severity (Hankey et al., 2003, Haacke et al., 2006, Pendlebury et al., 2009) have been

repeatedly associated with worse outcome. Regarding radiological biomarkers, stroke volume has been reported to be strongly associated with the functional prognosis for small and large lesions, but data are more inconsistent for patients with intermediate volumes. This heterogeneity might be related to three main factors: *i)* an under evaluation of the true extent of the lesion-related neuronal impairment, *ii)* the occurrence of neuronal dysfunction remote to the brain lesion, and *iii)* a pre-stroke brain function frailty secondary to previous cerebrovascular or neurodegenerative lesions. To date, the main radiological biomarkers reported to be associated with a worse outcome are the extent of leukoencephalopathy and the severity of brain atrophy (Pendlebury et al., 2009). However, the development of brain imaging post-processing techniques now allows one to identify other potential radiological biomarkers that should be considered as potential disease modifiers. The identification of such markers might enable a better understanding of the mechanisms underlying post-stroke recovery, improve the early prediction of post-stroke functional outcome, and provide new targets for studies aiming at improving post-stroke prognosis.

The aim of the present work was to present an overview of the new imaging biomarkers associated with stroke outcome, reported during the last two decades. This review will be focused on the ischemic stroke subtype as intracranial hemorrhages are related to different pathophysiological mechanisms. Stroke outcome has often been evaluated globally using the modified Rankin scale, but many studies attempted to focus on specific domains such as motricity, language, cognition or mood, and tried to identify markers that could help clinicians to predict the outcome of each domain independently. Thus, these different domains will be considered as outcome measures.

Methods

We conducted a review focused on the articles published in the last two decades in the domain of ischemic stroke, prognosis and brain magnetic resonance imaging (MRI). We searched PubMed from MEDLINE for original articles including these key words. Outcome measures included functional, motor, and neuropsychological domains. The radiological biomarkers reported in the present review were classified in three sections: *i)* the characteristics of the ischemic lesion, *ii)* the characteristics of the brain surrounding the ischemic lesion, and *iii)* the characteristics of the “underlying” brain, including all brain features pre-existing the new ischemic lesion, and remote consequences of the ischemic lesion. The

selected articles had to include at least 30 patients in the analyses, and to have a valid methodology description.

1. The characteristics of the ischemic lesion

The occlusion of a cerebral artery leads to a focal ischemia that, if no reperfusion is obtained within few minutes ends in cerebral infarction. Stroke volume is a well-known critical determinant of post-stroke prognosis. However, more than the volume itself, the extent and severity of the ischemic lesion in areas strongly involved in motor, visual, language and/or cognitive functions, strongly contribute to the worse prognosis reported in larger strokes. Indeed, brain anatomy strongly supports most of the post-stroke deficiencies observed after focal ischemic lesions. For example, it is widely admitted that left hemispheric lesions are associated with aphasia, right hemispheric lesions with neglect, and posterior lesions are sources of visual agnosia and amnesia (Ferro, 2001). Conversely to these focal functions, the areas supporting post-stroke cognitive and neuropsychological outcome are still a matter of debate. While some studies suggest that the risk of neuropsychological disorders after stroke is higher in lesions involving the left hemisphere (Castellanos-Pinedo et al., 2011), the left prefrontal dorsolateral cortex (Grajny et al., 2016), or basal ganglia (Hama et al., 2017), others have failed to demonstrate a clear association with stroke location (Wei et al., 2015, Caeiro et al., 2013, Gozzi et al., 2014).

Voxel-based lesion symptom mapping

Voxel-based lesion symptom mapping (VLSM) is an imaging technique aimed at evaluating the relationship between the symptom and the tissue damage, on a voxel-by-voxel basis (Bates et al., 2003). This approach has the advantage to determine which region is crucial for a given function, allows the assessment of all brain parenchyma without focusing on a specific region of interest, and allows the assessment of continuous data, without grouping patients by lesion side or clinical score cut-off. However, the results should be interpreted cautiously because the relationships between clinical performances and lesions are based on vascular territories in this context of stroke, whereas functional areas may not fully match vascular areas. In addition, there are some pitfalls to avoid at each step of the VLSM technique, such as lesion delineation, spatial normalization with correction for the lesion, choice

of the right template, threshold determination for sufficient overlap, correction for multiple comparisons (de Haan et al., 2018).

Recent development of VLSM have contributed to identify the most relevant locations involved in different domains of disabilities. Using VLSM, spatial neglect has been associated with posterior parietal (supramarginal gyrus, angular gyrus, temporal-parietal junction) and frontal cortices (Schotten et al., 2014), together with deep temporal lobe (Verdon et al., 2010), in right-side hemispheric strokes, while motor deficit has been confirmed to be mainly related to lesions in close vicinity to the cortico-spinal tract (Dinomais et al., 2015). Global functional outcome assessed by the modified Rankin scale has also been associated with left-side hemispheric lesions, and with lesions in the internal capsule interrupting the cortico-spinal tract (Munsch et al., 2016; Ernst et al., 2018). Regarding cognitive functions, Munsch et al. (2016), reported that global cognitive performances three months after stroke were associated with left-side hemispheric lesions, mainly in frontal and temporal cortices, amygdala, hippocampus, and thalamus. Interestingly, while stroke location remained a significant predictor of cognitive outcome after controlling for age, clinical severity, and stroke volume, the association with functional outcome did not persist, clinical severity remaining the only significant predictor. The association between domain-specific cognitive performances and stroke location is also a topic of interest, but has been less investigated. Assessing cognitive functions three months after stroke, we observed that left frontal cortex was particularly associated with attention, language, and abstraction, left insula with naming, and left parahippocampal gyrus with delayed recall (Sagnier et al., 2019). Conversely, no association was observed with mood outcome, suggesting different pathophysiological mechanisms between post-stroke cognitive and mood disorders. But further VLSM studies are still needed to confirm these results.

Besides the evaluation of motor and neuropsychological post-stroke functions, VLSM also allows the investigation of brain areas involved in other field of post-stroke outcome such as post-stroke pain. Using VLSM, Seifert et al. (2016), confirmed the role of insula and somatosensory cortex, which are part of the central pain matrix, in post-stroke headache. However, they noted that patients with ischemic stroke and headache had a higher infarct volume. Although the difference was not significant compared with patients without headache, adjustment for infarct volume or clinical severity is important in these type of studies. Stroke-related erectile dysfunction has also been analyzed using VLSM, and was associated

with lesions involving the right occipital cortex, thalamus, and the left parietal association area (Winder et al., 2017). However, the information concerning patients' medications was lacking here, while it is known that some treatments often prescribed in stroke patients such as diuretics or beta blockers can also cause erectile dysfunction. These observations strongly reinforce the need to perform these studies while adjusting for the most relevant determinants of the tested outcome measure, before drawing relevant conclusions on the role of brain lesion location.

Hence, although VLSM seems to be an accurate method to detect strategic lesion locations involved in prognosis, controlling for some relevant variables is important. Indeed, Laredo et al. (2018) reported an association between ischemic stroke located in the insula, superior temporal gyrus, rolandic operculum, superior longitudinal fasciculus, supramarginalis gyrus, inferior fronto-occipital fasciculus, and a poor outcome or death at three months post-stroke. However, the association with death was substantially reduced after controlling for stroke volume, suggesting that death was mainly related to the size of the lesion rather than its location. Moreover, covariables should be added carefully to avoid collinearity (i.e., clinical severity score and stroke volume, which are two highly collinear variables). Therefore, further large cohorts including strokes distributed widely over the brain parenchyma are needed to avoid bias related to large size lesions, or over represented locations.

Beyond the usual VLSM analyses mentioned above, a multiple-lesion symptom mapping approach has recently been developed, considering not only the comparison between the infarcted voxels and the non-infarcted voxels, but also the comparison between lesioned voxels due to different lesion types, such as ischemic stroke and white matter hyperintensities (Zhao et al., 2018). Being not sensitive to the multicollinearity of the specific lesioned-voxels, the approach allows to highlight the significant voxels associated with the outcome measure, according to the lesion type. After controlling for lesion volumes, age, sex and educational level, Zhao et al. (2018) observed that ischemic stroke involving the left basal ganglia, frontal, temporal and occipital cortex was relevant in global cognitive outcome in the first year following stroke. White matter hyperintensities in the corpus callosum, corona radiata, and the posterior thalamic radiations were also relevant in the cognitive outcome. Some significant voxels in the corpus callosum, left corona radiata, left posterior thalamic radiations, and left longitudinal fasciculus were shared by ischemic stroke and white matter hyperintensities. Thus, these results showed that not only the

location of the lesion, but also its nature (necrosis, gliosis, edema, axonal and myelin loss) might be significant determinants of post-stroke recovery.

Perfusion-weighted imaging

Different techniques of brain perfusion analysis exist (Wintermark et al., 2005), including positron emission tomography, single photon emission computed tomography, xenon enhanced computed tomography, perfusion computed tomography, and using MRI: dynamic susceptibility contrast (DSC) MR perfusion and arterial spin labeling. DSC MR perfusion uses gadolinium chelate as paramagnetic marker, and it is based on a mathematical model considering arterial enhancement into capillary system input. In contrast, arterial spin labeling does not need exogenous contrast agent, and uses the own spins of the blood magnetically labelled as endogenous marker (Wolf et al., 2007). Perfusion imaging, in the acute stage of an ischemic stroke allows the identification of the salvageable penumbra corresponding to parenchymal area where cerebral blood flow is sufficient to maintain ion homeostasis, but too low to sustain electrical activity (Chen et al., 2012). The discrepancy between the volume of the ischemic core and the larger volume of abnormal perfusion defines the notion of mismatch that has been used in several trials to improve the selection of patients eligible to revascularization strategies within the therapeutic time-window or after (i.e. beyond the 4.5 hours delays for intravenous thrombolysis, or 6 hours for mechanical thrombectomy). However, until now, no study has demonstrated the benefit of perfusion imaging in the acute therapeutic management of stroke patients in the very early stroke phase. Therefore, perfusion should not be used to identify patients eligible or not to intravenous thrombolysis within the 4.5 hours' time-window, or the 6 hours for endovascular thrombectomy (Bang et al., 2006, Olivot et al., 2008). Nonetheless, comparison between endovascular trials in acute ischemic stroke demonstrated a lower number needed to treat ratio in studies that used advanced imaging for patient selection, including a target mismatch (Saver et al., 2015, Campbell et al., 2015). More recently, the DEFUSE 3 trial (Albers et al., 2018) demonstrated a benefit of mechanical thrombectomy up to 16 hours after stroke onset, with a proximal vessel occlusion, in a selected population of patients (Albers et al., 2018). The brain imaging criteria included an ischemic core volume < 70 mL, a target mismatch volume ≥ 15 mL, and a ratio of volume of mismatch to ischemic core ≥ 1.8 . Similarly, the EXTEND trial (Ma et al., 2019) and recent metanalysis (Campbell et al., 2019) demonstrated the benefit of perfusion imaging to select patients eligible to intravenous thrombolysis in the 4.5-9h time window, using slightly different parameters (an ischemic core volume < 70 mL, a target mismatch volume ≥ 10 mL, and a ratio of volume of mismatch

to ischemic core ≥ 1.2). These studies emphasized the relevance of perfusion-weighted imaging at the acute phase of ischemic stroke for the identification of patients that will better respond to revascularization therapy even in an extend delay, and that will have better 90 days-functional outcome.

Interestingly, perfusion-weighted imaging acquired in the acute phase can also be normal while diffusion-weighted imaging lesion demonstrates a recent infarct, indicating a spontaneous reperfusion. This profile has been associated with reversible diffusion lesions, which are regions probably part of the ischemic penumbra, and are usually of good prognosis (Olivot et al., 2009). Conversely, sustained hypoperfusion long after the acute event has also been reported and might contribute to a poor cognitive outcome (Brumm et al., 2010). This result suggests the potential role of brain perfusion in the efficiency of cognitive processes, but also suggests a potential role in the modulation of post-stroke brain plasticity that will have to be investigated in further studies.

In conclusion, perfusion-weighted imaging is mainly used in the acute stroke setting to help clinicians in the identification of patients still eligible to a revascularization strategy, despite prolonged ischemia. Its role in the early assessment of post-stroke prognosis following reperfusion therapies is still uncertain.

2. The characteristics of the brain surrounding the infarct core

The brain surrounding the infarct core is often considered normal while it might have suffered a sustained moderate hypoperfusion until revascularization, insufficient to induce neuronal death but enough to induce a persistent impairment of the neuronal structure and function. These changes can be addressed through magnetization transfer imaging and MR-spectroscopy.

Magnetization transfer imaging

Magnetization transfer imaging is a MRI sequence allowing the quantification of the membrane cells density of a given tissue, based on the interactions between mobile protons contained in the free water and macromolecule bounded protons contained in the membrane layer of cells. The magnetic transfer

ratio (MTR) calculated from these sequences reflects the microstructural damage of a tissue. A low MTR indicates reduced proton interactions and brain damage, with myelin and axonal loss. While applied in various neurological diseases, it has been shown that lower MTR measured in the ischemic core one month after symptoms onset, was associated with worse functional recovery (Sibon et al., 2015). Interestingly, higher MTR standard deviation and coefficient variation were reported in patients with good functional outcome, suggesting a non-uniformly injury of the tissue, including both complete infarcted and partially saved tissues. As well, Tourdias et al. (2007) observed one month after stroke, decreased MTR in normal appearing brain parenchyma that presented perfusion or diffusion abnormalities at baseline (ie. the “salvaged penumbra”). The authors suggested a partial decrease of cellular content with neuronal loss due to incomplete infarction and short duration arterial occlusion, to explain this persistent MTR decrease in reversible perfusion and diffusion lesions. Thus, magnetization transfer imaging might be a useful tool to identify incomplete saved tissue in normal appearing brain parenchyma, and might constitute an additional therapeutic target in trials aiming at evaluating the efficacy of neuroprotective agents in stroke.

MR-spectroscopy

MR-spectroscopy allows the identification of different metabolites that reflects brain structure and function. Bivard et al. (2013, 2014) raised the issue of the metabolic and perfusion status of the penumbra region in patients with good post-stroke recovery. They first demonstrated that patients with a hyperperfusion status on a brain MRI realized 24 hours after symptoms onset, had a better early clinical improvement and 90-days functional recovery compared to patients with persistent hypoperfusion (Bivard et al., 2013). Subsequently, using spectroscopy, they showed that these hyperperfused areas had a specific metabolic signature with increased glutamate, N-acetylaspartate and lactate (Bivard et al., 2014). These results were probably explained by an increased astrocytes activity in the neurovascular unit, inducing increased blood flow, and by a rebound of protein synthesis in the cell, following the end of oxygen deprivation. Thus, increased glutamate and lactate after reperfusion was rather a marker of metabolic cellular activity upturn, than a marker of excitotoxicity and anaerobic glycolysis usually seen in the first hours after a vessel occlusion. Moreover, N-acetylaspartate was also increased in the contralesional hemisphere of the patients with a hyperperfusion pattern, reflecting neuronal density and probably, a better neuroplasticity.

Nevertheless, while these techniques are useful to address post-stroke pathophysiological mechanisms at the group level, their reliability to help clinicians in the early prediction of post-stroke outcome at the individual level is more limited.

3. The characteristic of the “underlying” brain

It is well-admitted that the individual medical history prior the occurrence of an acute cerebrovascular insult is a strong predictor of post-stroke functional outcome. Similarly, several studies have assessed the role of chronic brain lesions depicted on the brain imaging at the acute stroke phase. Extent of leukoencephalopathy, identified as white matter hyperintensities on T2 or FLAIR sequences, is the underlying structural abnormality that has been the most extensively studied and repeatedly reported as a predictor of poor functional and cognitive outcome. Other markers of chronic cerebrovascular disease such as small deep infarcts, dilated perivascular spaces or microbleeds on T2*-weighted images, have also been shown to play a critical role in post-stroke outcome. These abnormalities can be grouped together to build scores of microangiopathy, i.e cerebral small vessel disease score (Staals et al., 2014), or cerebral amyloid angiopathy score (Charidimou et al., 2016), that seem to be strong determinants of the post-stroke cognitive prognosis. More recently, additional parameters have been investigated, including structural changes of the cortex and normal appearing white matter, but also structural changes remote to the infarct area.

Cortical morphology

Together with the extent of leukoencephalopathy, the most frequently reported radiological biomarker associated with post-stroke cognitive impairment is cerebral atrophy (Pendlebury et al., 2009, Dufouil et al., 2009, Yatawara et al., 2018). Indeed, many studies showed an association between global cerebral atrophy or medial temporal atrophy, and post-stroke cognitive impairment (Pohjasvaara et al., 2000, Tang et al., 2004, Gemmell et al., 2012, Jokinen et al., 2004, Cordoliani-Mackowiak et al., 2003, Hénon et al., 1998, Kebets et al., 2015, Firbank et al., 2007). More specifically, Firbank et al. (2007) found that medial temporal atrophy was a predictor of memory loss two years after stroke, whereas the volume of white matter hyperintensities was not. Also, it has been suggested that medial temporal atrophy was associated with prestroke cognitive impairment (Hénon et al., 1998), supporting a possible neurodegenerative

contribution in the occurrence of post-stroke cognitive impairment. This hypothesis was emphasized by the results of Tuladhar et al. (2015) who observed in 426 subjects with cerebral small vessel disease, an association between white matter hyperintensities and cortical thickness in specific regions, an association between cortical thickness in frontotemporal regions and cognitive performances (global cognition, processing speed, flexibility, verbal fluency, attention), but no relationship between white matter hyperintensities and cognitive performances after controlling for cortical thickness. Thus, these results argued for a more relevant role of cortical atrophy on top of white matter hyperintensities in post-stroke cognitive impairment, but however, did not allow to conclude concerning the pathophysiological mechanism leading to cortical atrophy. Indeed, cortical thinning might reflect a primary neurodegenerative process, or might be a secondary consequence of white matter vascular disruption and related anterograde Wallerian degeneration. A strong interaction between white matter and cortical changes was also supported by Jang et al. (2017) who reported, using a combination of cortical thickness and white matter diffusion tensor imaging (DTI) analysis, that white matter hyperintensities could be a cause but also a consequence of cortical atrophy.

The studies cited above evaluated cortical atrophy using the measurement of cortical thickness, which is to date, the more accurate method to assess cortical atrophy using surface-based or voxel-based approaches (Li Q et al., 2015). Although the two methods are valid for estimating cortical thickness, it is worth noting that the precision of white matter and pial boundaries that are used to estimate cortical thickness, might be affected by voxel resolution. Voxel-based method is also sensitive to partial volume effects, which can lead to inaccuracies in the measurement of cortical thickness, mainly in high convoluted areas. The use of cortical thickness for the evaluation of structural plasticity in the specific context of stroke is varied (Tuladhar et al., 2015, Ferris et al., 2018, Pundik et al., 2018, Brodtmann et al., 2012, Schaechter et al., 2006, Sterr et al., 2013, Duering et al., 2015, Thong et al., 2013, Cheng et al., 2015). For instance, Ferris et al. (2018) observed an association between type 2 diabetes (a known risk factor of cerebral small vessel disease) and thinning of sensorimotor cortices after chronic stroke. Combining microstructural connectivity analyses (Duering et al., 2015, Cheng et al., 2015), it has been demonstrated that cortical thickness of areas connected to a subcortical ischemic stroke significantly decreased three to six months after stroke. In subjects with silent lacunar infarcts, it has been shown that cortical thickness was lower in widespread regions, and was associated with poorer performances in attention, memory and language (Thong et al., 2013). All these studies emphasized the influence of

chronic cerebral small vessel disease in the lowering of cortical thickness. Conversely, Pundik et al. (2018) showed that sensory function improvement after rehabilitation was associated with higher cortical thickness in the temporo-occipital cortex of the ipsilesional hemisphere, and in the parietal cortex of the contralesional hemisphere. Similarly, Sterr et al. (2013) observed an increase of cortical thickness in the contralesional somatosensory cortex of chronic subcortical stroke patients, after 15 days of constraint induced therapy. Hence, although the severity of cerebrovascular disease can lead to secondary cortical atrophy, rehabilitation might have an inverse effect in some strategic areas, suggesting recuperation and vicariance phenomena.

The other quantitative method currently used to assess cortical atrophy is the measure of cortical volume with a voxel-based morphometry approach (Ashburner et al., 2000). Studies including stroke patients showed that subjects with lower grey matter volumes had lower cognitive performances in executive, attentional and global cognitive functions after stroke (Muller et al., 2011, Sagnier et al., 2017). It has also been suggested that chronic stroke patients had altered dynamic cerebral autoregulation bilaterally, and that better autoregulation was associated with less ipsilesional temporal grey matter atrophy (Aoi et al., 2012), which reminds the concept of brain plasticity emerging after stroke.

Besides radiological biomarkers of cortical atrophy, the shape of the central sulcus is another original variation of cortical morphology that has been recently reported (Jouvent et al., 2016). It has been shown that its vertical position and the size of the hand knob, was associated with functional recovery in patients with a history of small subcortical ischemic stroke. The hypothesis of a “motor reserve” was suggested, represented by developmental variations in the shape of central sulcus, leading to differences in post-stroke recovery, regardless of the underpinning cerebrovascular disease. Hence, similarly to the concept of brain reserve suggesting that people with bigger brains were likely to cope better against brain injury, this new concept of “motor reserve” suggested that people with a upper position of the hand knobs, and smaller hand knobs were more likely to have a worse motor prognosis after brain injury. The shape of the central sulcus might therefore be a marker of underlying motor connections.

Chronic cortical cerebral microinfarcts

Chronic cortical cerebral microinfarcts (CMI) have been recently associated with cognitive outcome after ischemic stroke and transient ischemic attack (Wang et al., 2016). They are defined as strictly intracortical lesion measuring under 4 mm, appearing in at least two planes hyperintense on T2-weighted imaging or FLAIR sequences, hypointense on T1-weighted imaging, and isointense on T2*-weighted imaging, gradient echo or susceptibility-weighted imaging (van Veluw et al., 2017). Cortical CMI are distinct from enlarged perivascular spaces extending into the cortex or gyrus curvature, and should be remote from larger ischemic stroke. They differ from acute CMI by their signal on diffusion-weighted imaging that are hyperintense, and iso or hypointense on apparent coefficient diffusion for acute lesions. Chronic cortical CMI have been originally described in pathological studies and associated with vascular dementia, Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, together with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (Arvanitakis et al., 2011, Smith et al., 2012, Jouvent et al., 2011). In the last few years, van Veluw et al. (2013) showed that their detection on high resolution brain MRI (7 Tesla) was possible. On 23 lesions identified on 7T MRI with available histology, 12 were histologically confirmed to be cortical CMI, and the last 11 lesions were perivascular spaces, always in a juxtacortical location. Subsequently, it has been shown that the detection of cortical CMI was possible on 3T MRI, with a detection of 27% of the lesions identified on 7T MRI (van Veluw et al., 2013).

The presence of cortical CMI has been associated with advanced age, history of stroke (cortical or lacunar), white matter hyperintensities volume, and intracranial stenosis (Hilal et al., 2016). In patients with ischemic stroke or transient ischemic attack, chronic cortical CMI have been identified in 9% of the patients (Wang et al., 2016), whereas in patients with stroke and intracranial atheroma, they have been identified in 52% (Leng et al., 2017). An association with cognitive impairment has been reported, including impairment in visuospatial functions, attention, executive functions and processing speed (Wang et al., 2016, Hilal et al., 2016, Ferro et al., 2017). Nevertheless, the strength of the association with clinical performances is probably underestimated, as the load of cortical CMI detected on MRI could be considered as the "tip of the iceberg", most of the lesions being invisible on 3T MRI. In a pathological study, Coban et al. (2017) suggested that an axonal disorganization adjacent to the cortical CMI, together with a loss of axons and axoglial contacts resulting in neural transmission impairment, might underlie their role in impaired cognition.

In brief, chronic cortical CMI appear to be a new marker of cerebrovascular disease, including cerebral small vessel disease and intracranial atheroma, and a risk factor of cognitive impairment. Their detection by visual assessment on a brain 3T MRI, more available in routine, is possible, albeit underestimated and time-consuming.

Diffusion tensor imaging

DTI is an imaging technique allowing the identification of extracellular water along anisotropic structures (i.e., dependent of a preferred direction), as white matter tracts. The DTI parameters include fractional anisotropy (FA; the higher the FA, the higher the direction of the structure is preferred); mean diffusivity (MD), which quantifies the average amplitude of diffusion movements; axial diffusivity, a marker of axonal degeneration; and radial diffusivity, a marker of myelin loss and axonal degeneration. In addition, statistical algorithms enable to perform tractography, aiming at rebuilding the white matter tracts. However, it should be noted that, although FA and MD are the more widely DTI metrics used to explore white matter microstructural abnormalities, it has been described that these parameters could be contaminated by the extracellular water content relatively unrestricted by their local microenvironment, named “free water” (Maillard et al., 2019). The measurement of free water content has shown to improve the specificity of DTI parameters and reproducibility, and it has been suggested that FA and MD should be corrected for free water content.

The integrity of white matter and its impact on post-stroke prognosis has been the purpose of an important literature. In the area of motor recovery, meta-analyses (Kumar et al., 2016^{a,b}) suggested that FA measured in the corticospinal tract of subacute ischemic or hemorrhagic stroke patients was correlated with motor recovery. Other studies evaluated the integrity of the corticospinal tract by quantifying the overlap of stroke voxels on a corticospinal tract derived from healthy controls (Puig et al., 2017, Feng et al., 2015, Zhu et al., 2010), but raising the problem of normalization of lesioned brains onto healthy brains. Another technique of corticospinal tract analysis consisted in quantifying the number of fibers constituting the corticospinal tract in the lesional hemisphere, compared with the contralateral side. Bigourdan et al. (2016) evaluated the corticospinal tract fiber number ratio by normalizing the number of fibers in the affected tract to the number of fibers in the contralateral tract. They demonstrated, in a sample of 117 subacute ischemic stroke patients, that the fiber number ratio at baseline was an

independent predictor of motor recovery one year after stroke, after controlling for age, stroke volume, and baseline motor impairment. However, although these results argued for a relationship between alteration of the corticospinal tract integrity and motor outcome, it remained unknown whether this alteration was related to the stroke lesion itself, to white matter damages represented by hyperintensities, or microstructural abnormalities invisible on standard MRI sequences.

Thereby, other DTI studies addressed the issue of the impact of normal appearing white matter on post-stroke outcome. In general elderly population, it has been suggested that the alteration of normal appearing white matter integrity was the first step toward the emergence of a cerebrovascular disease, being a marker of increased risk of conversion from normal appearing white matter to white matter hyperintensities (Maillard et al., 2013). The alteration of DTI parameters in normal appearing white matter of healthy elderly subjects has been associated with worse performances in global cognition, information processing speed, and executive functions (Vernooij et al., 2009). Similarly, following stroke, Kliper et al. (2014) reported a direct effect of normal appearing white matter integrity on cognitive performances (global cognitive functions, memory, visuospatial functions, executive functions and attention) assessed one year after stroke, while stroke volume did not have significant effect. In addition to its impact on cognitive functions, median FA measured in the normal appearing white matter of the contralesional hemisphere has been independently associated with 90-days functional outcome (Etherton et al., 2017). These results are in accordance with a growing literature suggesting that white matter integrity is critical in brain organization and functioning of specific neuronal networks. For example, the relevance of corpus callosum integrity in post-stroke motor recovery has been reported in many studies (Li Y et al., 2015, Wang et al., 2012, Lindenberg et al., 2012, Schaechter et al., 2009). Thus, normal appearing white matter integrity appears to be a new radiological biomarker to quantify in post-stroke recovery studies.

Brain iron accumulation

Brain iron accumulation increases oxidative stress that can produce negative effects. In animal models of stroke, it has been shown that iron accumulated first in activated microglia, a marker of neuroinflammation, then in parenchyma and around amyloid plaque deposits, a marker of neurodegeneration (Justicia et al., 2008). In human, data are scarce, but brain iron accumulation has been

observed in the thalami of ipsilesional hemispheres after stroke (Kuchcinski et al., 2017). Iron accumulation was measured on a brain MRI performed one year after stroke, using the transverse relaxation rate $R2^*$, which was linearly correlated with brain iron concentration (Langkammer et al., 2010). More specifically, thalamic iron accumulation in medio-dorsal nucleus was associated with ischemic strokes involving the frontal, temporal and insular cortices; whereas iron accumulation in the pulvinar was associated with ischemic strokes involving the temporal and parietal cortices, suggesting a participation of the post-lesional thalamo-cortical pathways interruption. In addition, thalamic iron accumulation was independently associated with poor one-year functional and mood outcome, emphasizing the influence of neurodegeneration in poor outcome. Finally, these results offer new insights in the role of iron in brain functions, and new therapeutic target to improve stroke outcome.

Conclusion

Advances in human brain imaging during the last two decades have allowed the identification of new biomarkers of post-stroke prognosis. Improved characterization of the stroke characteristics, including the identification of strategic hubs and assessment of peri-infarct structural integrity, together with a better evaluation of the underlying brain and remote consequences of the ischemic lesion, offers a possibility to improve the early prediction of post-stroke outcome. Altogether, these methods will allow a new connectome-based approach and identify how stroke lesions cause changes in connectivity and network architecture parameters underlying the functional outcome. These new imaging biomarkers will contribute to extend the understanding of structural plasticity occurring after stroke, providing potential targets for therapeutic programs, and emphasize the role of the cerebral parenchyma underpinning the acute lesion, that reflects the importance of primary prevention strategies. Furthermore, beyond the structural biomarkers described in the present review, functional MRI is also an interesting imaging technique that can help to evaluate the patterns of brain activation after stroke, and to combine function to structure, albeit less available in routine. Moreover, most of these structural biomarkers require specific imaging post-processing more often use at the research level than on routine. Imaging analyses might also be time-consuming, and the multiplication of MRI sequences extending the duration of the exam might not always be possible in stroke patients, especially in the acute phase, limiting their use in clinical practise. It should also be noted that the more severe patients are often excluded from the studies, because they are unable to perform MRI sequences of sufficient quality to be analyzed, and/or clinical assessments, making the results not generalizable to this group of severe patients. In addition, the results

of the studies are obviously interpreted at the group level and might be more limited at the individual level. Most of them evaluated the relationship between the radiological biomarkers and spontaneous recovery, but in the future, therapeutic interventions (drug or rehabilitation) should be implemented in further longitudinal studies, to assess the effect of therapeutic agents on objective radiological biomarkers. Finally, these radiological biomarkers might be used to develop more personalized medicine, where the detection of such biomarkers would help to identify patients that are more vulnerable to have a poor prognosis, in order to optimize rehabilitation strategies and follow-up.

Conflict of interest statement: the authors declare no conflict of interest.

Author contributions:

I. Sibon: conceptualization of the work, data curation, supervision, writing and revision of the work.

S. Sagnier: writing the original draft and revision.

Data accessibility: not applicable.

References

Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18.

Aoi MC, Hu K, Lo M-T, Selim M, Olufsen MS, Novak V. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain atrophy and worse functional status in chronic ischemic stroke. *PloS One*. 2012;7:e46794.

Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011;42:722-7.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*. 2000;11:805-21.

Bang OY, Saver JL, Lee KH, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, et al. Characteristics of patients with target magnetic resonance mismatch profile: data from two geographically and racially distinct populations. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:87-94.

Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci*. 2003;6:448-50.

- Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, Guttmann CRG, Sagnier S, Renou P, et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2016;47:1053-9.
- Bivard A, Stanwell P, Levi C, Parsons M. Arterial spin labeling identifies tissue salvage and good clinical recovery after acute ischemic stroke. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2013;23:391-6.
- Bivard A, Krishnamurthy V, Stanwell P, Yassi N, Spratt NJ, Nilsson M, et al. Spectroscopy of reperfused tissue after stroke reveals heightened metabolism in patients with good clinical outcomes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:1944-50.
- Brodtmann A, Pardoe H, Li Q, Lichter R, Ostergaard L, Cumming T. Changes in regional brain volume three months after stroke. *J Neurol Sci*. 2012;322:122-8.
- Brumm KP, Perthen JE, Liu TT, Haist F, Ayalon L, Love T. An arterial spin labeling investigation of cerebral blood flow deficits in chronic stroke survivors. *Neuroimage*. 2010;51:995-1005.
- Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35:23-39.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *NEJM*. 2015; 372: 1009-18.
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
- Castellanos-Pinedo F, Hernández-Pérez JM, Zurdo M, Rodríguez-Fúnez B, Hernández-Bayo JM, García-Fernández C, et al. Influence of premorbid psychopathology and lesion location on affective and behavioral disorders after ischemic stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:340-7.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, Oliveira-Filho J, Lauer A, Roongpiboonsopit D, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016;73:994-1001.
- Chen F, Ni Y-C. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol*. 2012;4:63-74.
- Cheng B, Schulz R, Bönstrup M, Hummel FC, Sedlacik J, Fiehler J, et al. Structural plasticity of remote cortical brain regions is determined by connectivity to the primary lesion in subcortical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:1507-14.
- Coban H, Tung S, Yoo B, Vinters HV, Hinman JD. Molecular Disorganization of Axons Adjacent to Human Cortical Microinfarcts. *Front Neurol*. 2017;8:405.
- Cordoliani-Mackowiak M-A, Hénon H, Pruvo J-P, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60:585-90.
- De Haan B, Karnath HO. A hitchhiker's guide to lesion-behaviour mapping. *Neuropsychologia*. 2018; 115:5-16.
- Dinomais M, Hertz-Pannier L, Groeschel S, Chabrier S, Delion M, Husson B, et al. Long term motor function after neonatal stroke: Lesion localization above all. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:4793-807.

- 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*. 2015;84:1685-92.
- Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, MacMahon S, Tzourio-Mazoyer N, et al. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009;40:2219-21.
- Ernst M, Boers AMM, Forkert ND, Berkhemer OA, Roos YB, Dippel DWJ et al. Impact of Ischemic Lesion Location on the mRS Score in Patients with Ischemic Stroke: A Voxel-Based Approach. *AJNR*. 2018;39:1989-1994.
- Etherton MR, Wu O, Cougo P, Giese A-K, Cloonan L, Fitzpatrick KM, et al. Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88:1701-8.
- Feng W, Wang J, Chhatbar PY, Doughty C, Landsittel D, Lioutas V-A, et al. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes. *Ann Neurol*. 2015;78:860-70.
- Ferris JK, Peters S, Brown KE, Tourigny K, Boyd LA. Type-2 diabetes mellitus reduces cortical thickness and decreases oxidative metabolism in sensorimotor regions after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:823-34.
- Ferro JM. Hyperacute cognitive stroke syndromes. *J Neurol*. 2001;248:841-9.
- Ferro DA, van Veluw SJ, Koek HL, Exalto LG, Biessels GJ, Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) study group. Cortical Cerebral Microinfarcts on 3 Tesla MRI in Patients with Vascular Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;60:1443-50.
- Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, Stephens S, Kenny RA, Ballard C, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1664-9.
- 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*. 2012;43:808-14.
- Gozzi SA, Wood AG, Chen J, Vaddadi K, Phan TG. Imaging predictors of poststroke depression: methodological factors in voxel-based analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e004948.
- Grajny K, Pyata H, Spiegel K, Lacey EH, Xing S, Brophy C, et al. Depression Symptoms in Chronic Left Hemisphere Stroke Are Related to Dorsolateral Prefrontal Cortex Damage. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016; DOI:10.1176/appi.neuropsych.16010004.
- Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke*. 2006;37:193-8.
- Hama S, Murakami T, Yamashita H, Onoda K, Yamawaki S, Kurisu K. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32:633-42.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2003;16 Suppl 1:14-9.
- Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Pruvo JP, Leys D. Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:641-7.

- Hilal S, Sikking E, Shaik MA, Chan QL, van Veluw SJ, Vrooman H, et al. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: A novel marker of cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016;87:1583-90.
- Jang H, Kwon H, Yang J-J, Hong J, Kim Y, Kim KW, et al. Correlations between Gray Matter and White Matter Degeneration in Pure Alzheimer's Disease, Pure Subcortical Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Sci Rep*. 2017;7:9541.
- Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, Mäntylä R, Pohjasvaara T, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *Eur J Neurol*. 2004;11:825-32.
- Jouvent E, Poupon C, Gray F, Paquet C, Mangin J-F, Le Bihan D, et al. Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2011;42:e27-30.
- Jouvent E, Sun ZY, De Guio F, Duchesnay E, Duering M, Ropele S, et al. Shape of the Central Sulcus and Disability After Subcortical Stroke: A Motor Reserve Hypothesis. *Stroke*. 2016;47:1023-9.
- Justicia C, Ramos-Cabrer P, Hoehn M. MRI detection of secondary damage after stroke: chronic iron accumulation in the thalamus of the rat brain. *Stroke*. 2008;39:1541-7.
- Kebets V, Gregoire SM, Charidimou A, Barnes J, Rantell K, Brown MM, et al. Prevalence and cognitive impact of medial temporal atrophy in a hospital stroke service: retrospective cohort study. *Int J Stroke*. 2015;10:861-7.
- Klipper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, Artzi M, Korczyn AD, Shenhar-Tsarfaty S, et al. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions. *PLoS One*. 2014;9:e105461.
- Kuchcinski G, Munsch F, Lopes R, Bigourdan A, Su J, Sagnier S, et al. Thalamic alterations remote to infarct appear as focal iron accumulation and impact clinical outcome. *Brain*. 2017;140:1932-46.
- Kumar P, Yadav AK, Misra S, Kumar A, Chakravarty K, Prasad K. Prediction of upper extremity motor recovery after subacute intracerebral hemorrhage through diffusion tensor imaging: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2016a;58:1043-50.
- Kumar P, Kathuria P, Nair P, Prasad K. Prediction of Upper Limb Motor Recovery after Subacute Ischemic Stroke Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2016b;18:50-9.
- Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology*. 2010;257:455-62.
- Laredo C, Zhao Y, Rudilosso S, Renú A, Pariente JC, Chamorro Á, et al. Prognostic Significance of Infarct Size and Location: The Case of Insular Stroke. *Sci Rep*. 2018;8:9498.
- Leng X, Fang H, Pu Y, Zou X, Pan Y, Soo YOY, et al. Cortical Microinfarcts in Patients with Middle Cerebral Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:1760-5.
- Li Q, Pardoe H, Lichter R, Werden E, Raffelt A, Cumming T, et al. Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: A comparison of 3 measurement methods. *NeuroImage Clin*. 2015;8:526-35.
- Li Y, Wu P, Liang F, Huang W. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PLoS One*. 2015;10:e0122615.

- Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:1040-51.
- Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *NEJM.* 2019;380:1795-1803.
- Maillard P, Carmichael O, Harvey D, Fletcher E, Reed B, Mungas D, et al. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR.* 2013;34:54-61.
- Maillard P, Fletcher E, Singh B, Martinez O, Johnson DK, Olichney JM, et al. Cerebral white matter free water: a sensitive biomarker of cognition and function. *Neurology.* 2019;92:e-2221-31.
- Muller M, Appelman APA, van der Graaf Y, Vincken KL, Mali WPTM, Geerlings MI. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiol Aging.* 2011;32:885-93.
- Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttmann CR, Debruxelles S, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke.* 2016;47:66-73.
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:2145-91.
- Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke.* 2008;39:2257-63.
- Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke.* 2009;40:1692-7.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006-18.
- Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol.* 2000;57:1295-300.
- Puig J, Blasco G, Schlaug G, Stinear CM, Daunis-I-Estadella P, Biarnes C, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology.* 2017;59:343-51.
- Pundik S, Scoco A, Skelly M, McCabe JP, Daly JJ. Greater Cortical Thickness Is Associated With Enhanced Sensory Function After Arm Rehabilitation in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018;32:590-601.
- Sagnier S, Catheline G, Dilharreguy B, Munsch F, Bigourdan A, Poli M, et al. Admission Brain Cortical Volume: An Independent Determinant of Poststroke Cognitive Vulnerability. *Stroke.* 2017;48:2113-20.
- Sagnier S, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Renou P et al. The influence of stroke location on cognitive and mood impairment. A voxel-based lesion symptom mapping study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:1236-42.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA versus t-PA alone in stroke. *NEJM.* 2015;372: 2285-95.

- Schaapsmeeders P, Tuladhar AM, Arntz RM, Franssen S, Maaijwee NAM, Rutten-Jacobs LCA, et al. Remote Lower White Matter Integrity Increases the Risk of Long-Term Cognitive Impairment After Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016;47:2517-25.
- Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain J Neurol*. 2006;129:2722-33.
- Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:3461-74.
- Schotten MT de, Tomaiuolo F, Aiello M, Merola S, Silvetti M, Lecce F, et al. Damage to White Matter Pathways in Subacute and Chronic Spatial Neglect: A Group Study and 2 Single-Case Studies with Complete Virtual “In Vivo” Tractography Dissection. *Cereb Cortex*. 2014;24:691-706.
- Seifert CL, Schönbach EM, Magon S, Gross E, Zimmer C, Förchler A, et al. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. *Brain*. 2016;139:217-26.
- Sibon I, Tourdias T, Felix S, Asselineau J, Bracoud L, Vivot A, et al. Magnetisation transfer parameters and stroke outcome. *J Clin Neurosci*. 2015;22:1012-7.
- Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol*. 2012;11:272-82.
- Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83:1228-34.
- Sterr A, Dean PJA, Vieira G, Conforto AB, Shen S, Sato JR. Cortical thickness changes in the non-lesioned hemisphere associated with non-paretic arm immobilization in modified CI therapy. *NeuroImage Clin*. 2013;2:797-803.
- Tang WK, Chan SSM, Chiu HFK, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TCY, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke*. 2004;35:930-5.
- Thong JYJ, Hilal S, Wang Y, Soon HW, Dong Y, Collinson SL, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1219-25.
- Tourdias T, Dousset V, Sibon I, Pele E, Menegon P, Asselineau J, et al. Magnetization transfer imaging shows tissue abnormalities in the reversible penumbra. *Stroke*. 2007;38:3165-71.
- 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*. 2015;46:425-32.
- van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Engelen-Lee J, Spliet WGM, Hendrikse J, Luijten PR, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:322-9.
- van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017;16:730-40.
- Verdon V, Schwartz S, Lovblad K-O, Hauert C-A, Vuilleumier P. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain*. 2010;133:880-94.

- Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:545-53.
- Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, Diekhoff S, Ameli M, Fink GR, et al. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:2941-56.
- Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, Liu W, Shi L, Yang J, et al. Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2016;47:2450-5.
- Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262:81-90.
- Winder K, Seifert F, Köhrmann M, Crodel C, Kloska S, Dörfler A, et al. Lesion mapping of stroke-related erectile dysfunction. *Brain*. 2017;140:1706-17.
- Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2005;32:294-314.
- Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2007;4:346-59.
- Yatawara C, Ng KP, Chander R, Kandiah N. Associations between lesions and domain-specific cognitive decline in poststroke dementia. *Neurology*. 2018;91:e45-54.
- 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*. 2018;12:290.
- Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41:910-5.

RÉSUMÉ

Les accidents vasculaires cérébraux sont la première cause de handicap non traumatique, et la deuxième cause de démence en France. Outre les facteurs de risque démographiques et les facteurs liés à la lésion elle-même, le parenchyme cérébral en dehors de la lésion aurait un rôle dans la récupération. Les biomarqueurs radiologiques les plus couramment décrits sont les hypersignaux de la substance blanche (HSB) et l'atrophie cérébrale. L'objectif du travail était d'évaluer l'influence de ces biomarqueurs avec des mesures quantitatives objectives sur le pronostic à un an d'un infarctus cérébral, et d'évaluer l'influence d'autres biomarqueurs moins fréquemment rapportés. Les sujets recrutés étaient ceux de l'étude « Brain Before Stroke », une étude prospective monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Les principaux critères d'inclusion étaient des sujets âgés de plus de 18 ans, ayant présenté un infarctus cérébral supra-tentorial, sans handicap neurologique ni démence antérieurs. Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique comprenant des scores cognitifs, thymiques, de l'équilibre et fonctionnels, et ont été suivis pendant un an. Une IRM cérébrale 3 Tesla multimodale a été réalisée à la phase initiale. Quatre biomarqueurs ont été analysés : le volume cortical, l'intégrité de la substance blanche d'apparence normale sur les séquences de tenseur de diffusion (fraction d'anisotropie, diffusivité moyenne, axiale et radiale), les microinfarctus cérébraux (MIC) corticaux et les biomarqueurs d'angiopathie amyloïde cérébrale. Cent soixante et onze à 207 patients ont été inclus dans les analyses (âge moyen 65 à 66 ans \pm 13 à 14). Les patients avec les moins bonnes performances cognitives à la phase initiale se sont le plus améliorés à trois mois. En utilisant une méthode d'analyse basée sur l'intensité des voxels et appliquée voxel à voxel, nous avons pu montrer que ces patients avaient de plus petits volumes corticaux dans les régions fronto-temporales. La sévérité des HSB était associée à l'évolution des fonctions cognitives globales et exécutives. L'intégrité de la substance blanche d'apparence normale dans des régions diffuses était associée au pronostic fonctionnel à un an. Le nombre de MIC corticaux détectés visuellement était associé à un ralentissement de la récupération de la vitesse psychomotrice. La présence de sidérose corticale superficielle était associée à un ralentissement de la récupération des fonctions attentionnelles. En conclusion, la détection de biomarqueurs radiologiques dès la phase aiguë d'un infarctus cérébral permet d'identifier les patients à risque de récupération plus lente à un an et de plus grande vulnérabilité cognitive.

MOTS CLÉS

Infarctus cérébral, pronostic, volume cortical, substance blanche, tenseur de diffusion, microinfarctus corticaux, sidérose corticale, longitudinal

ABSTRACT

Stroke is the first cause of non-traumatic disability, and the second cause of dementia in France. Demographic factors and the characteristics of the stroke lesion are well-known risk factors of post-stroke disability. However, the cerebral parenchyma surrounding stroke might also have a role in the outcome. White matter hyperintensities (WMH) and cerebral atrophy are the radiological biomarkers more usually reported. The aim of the work was to evaluate the influence of cortical atrophy using quantitative tool, and of other new radiological biomarkers in post-ischemic stroke outcome. Study population was recruited from the "Brain Before Stroke" study, a prospective and monocentric study conducted at the Bordeaux University Hospital. The main inclusion criteria were an age > 18 years old, and the diagnosis of an acute ischemic supra-tentorial stroke in subjects free from pre-stroke neurological disability or dementia. A clinical assessment was performed, including cognitive, mood, gait and global functional tests, and patients were followed over one year. A multimodal brain 3 Tesla MRI was performed at baseline. Four biomarkers were analyzed: the cortical volume, the integrity of normal appearing white matter using diffusion tensor imaging, cortical cerebral microinfarcts (CMI), and cerebral amyloid angiopathy biomarkers. One hundred seventy-one to 207 patients were included in the analyses (mean age 65 to 66 \pm 13 to 14). The patients with worse performances at baseline had the best improvement at three months. Using a voxel-based morphometry approach, these patients had lower cortical volumes in fronto-temporal regions. The severity of WMH was associated with changes in global cognition scores, and executive functions. Normal appearing white matter integrity in widespread regions was associated with one-year global functional outcome. The number of cortical CMI visually detected was associated with a slowdown improvement of psychomotor speed. The presence of superficial cortical siderosis was associated with a slowdown of attentional functions improvement. To conclude, the detection of radiological biomarkers early after an ischemic stroke enables the identification of patients with a higher risk of a slowdown recovery after one year, and with higher cognitive vulnerability.

KEYWORDS

Ischemic stroke, prognosis, cortical volume, white matter, tensor diffusion imaging, cortical microinfarcts, cortical siderosis, longitudinal