

Mémoire de Maîtrise en médecine

# Morphométrie quantitative automatisée des noyaux gris centraux après AVC cortical : étude de faisabilité

(Automated MR-based volumetry of basal ganglia and thalamus at the  
chronic phase of cortical stroke)

## **Étudiant**

Cindy BAUDAT

UNIL, Lausanne

## **Tuteur**

Prof. Philippe Maeder

Dpt de Radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. Patric Hagmann

Dpt de Radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

Dr. Vincent Dunet, PD-MER

Dpt de Radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

## **Expert**

PhD, M.E.R. Meritxell Bach Cuadra om

Medical Image Analysis Laboratory (MIAL)

Lausanne, 28.09.2018

## Table des matières

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
1. INTRODUCTION.....	4
2. MÉTHODOLOGIE.....	4
3. RÉSULTATS.....	5
4. DISCUSSION ET CONCLUSION.....	5
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>10</b>
1. DESIGN DE L'ÉTUDE : SÉLECTION DES PATIENTS.....	10
2. RECUEIL DES DONNÉES DE LA VOLUMÉTRIE.....	10
2.1. Acquisition des données d'IRM.....	10
2.2. Traitement des données d'IRM.....	11
2.2.1. Traitement du T1-MPRAGE.....	12
2.2.1. Traitement du T2SE.....	14
3. STATISTIQUES.....	15
3.1. Les variables continues et catégorielles.....	15
3.2 Les territoires vasculaires.....	15
3.3. Les tests utilisés.....	16
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>16</b>
1. POPULATION ÉTUDIÉE.....	16
2. CARACTÉRISTIQUES DES AVCs.....	17
3. VOLUMES DES GANGLIONS DE LA BASE ET DU THALAMUS.....	18
3.1 Faisabilité de la morphométrie.....	18
3.2 Comparaison des volumes.....	18
3.2. Comparaison des volumes par territoire vasculaire.....	19
3.3. Comparaison des scores de trophicité.....	20
4. CORRÉLATION ENTRE VOLUME D'INFARCTUS ET SCORES Z DES VOLUMES DES GB-THALAMUS.....	21
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>22</b>

---

1. FAISABILITÉ DE LA MORPHOMÉTRIE INDIVIDUELLE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'AVC CORTICAUX .....	22
2. MODIFICATIONS MORPHOMÉTRIQUES DES NOYAUX GRIS OBSERVÉES APRÈS UN AVC .....	23
3. IMPACT DU VOLUME DE L'AVC.....	24
4. LIMITATIONS DE L'ÉTUDE .....	26
5. FORCES DE L'ÉTUDE .....	26
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>29</b>

---

## Abstract

### 1. Introduction

Les modifications du volume cérébral notamment ceux incluant les ganglions de la base et le thalamus pourrait refléter la plasticité cérébrale après un accident vasculaire cérébral (AVC) touchant le cortex hémisphérique. Notre étude s'intéresse au potentiel de la morphométrie cérébrale automatisée par IRM et à son application au niveau individuel afin de quantifier les changements volumétriques à la phase chronique d'un AVC cortical.

### 2. Méthodologie

Dix-neuf patients (âge moyen :  $68 \pm 21$  ans ; homme 9 ; femme 10) présentant un AVC (i.e. un infarctus cérébral) cortical à la phase chronique ont été inclus dans l'étude de manière rétrospective. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale à 3 Tesla (MAGNETOM Skyra<sup>®</sup>, Prisma<sup>®</sup> ou Verio<sup>®</sup> ; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) utilisant la séquence T1-MPRAGE. Les images 3D ont été traitées de manière automatique avec le prototype Morphobox<sup>®</sup> (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) afin de segmenter les structures cérébrales suivantes : noyau caudé, pallidum, putamen et thalamus et d'en calculer la volumétrie. Pour chaque sujet, ces volumes ont été divisés par le volume total intracrânien individuel pour obtenir le volume relatif de chaque structure en pourcentage. Ces valeurs ont ensuite été comparées aux valeurs de référence incluses dans Morphobox<sup>®</sup>, afin d'obtenir pour chaque structure le score z, c'est-à-dire la déviation par rapport à l'intervalle de référence en tenant compte du genre et de l'âge des patients.

Dans un deuxième temps, les ganglions de la base et le thalamus ont aussi été classés selon un score de trophicité en 3 points : atrophie (volume < 10<sup>ème</sup> percentile), normal ( $\geq 10^{\text{ème}}$  et  $\leq 90^{\text{ème}}$  percentile) ou hypertrophie (volume > 90<sup>ème</sup> percentile). Pour chaque patient inclus dans l'étude, le volume de l'infarctus en mL a été délimité de manière manuelle sur la série T2 axiale écho de spin (T2SE). Les scores z et de trophicité ont été comparés entre le côté ipsilatéral et controlatéral aux AVCs et en fonction des territoires vasculaires atteints grâce au test de Wilcoxon pour les scores z et au test de Fisher pour les scores de trophicité. La relation potentielle entre les scores z des ganglions de la base et du thalamus et le volume de l'AVC a été évaluée en utilisant le coefficient de corrélation rho de Spearman.

### 3. Résultats

Au total, huit patients avaient un AVC cortical touchant l'hémisphère gauche et onze patients avaient un AVC cortical touchant l'hémisphère droit. Douze patients présentaient un infarctus cérébral touchant la vascularisation de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et sept patients avaient un infarctus touchant un autre territoire vasculaire (i.e. artère cérébrale antérieure [ACA] ou postérieure [ACP]). Le volume moyen de l'infarctus était de  $65 \pm 84$  mL. Les scores z des volumes du putamen, pallidum et thalamus étaient plus faibles du côté ipsilatéral à l'AVC lorsque celui affectait le territoire de l'ACM (valeurs  $p < 0.05$ ), alors que le score z du noyau caudé n'était pas significativement différent entre le côté ipsilatéral et controlatéral à l'AVC, ceci quel que soit le territoire vasculaire atteint. En outre, lorsque l'AVC touchait le territoire de l'ACM, il existait une corrélation négative significative entre le volume de l'infarctus cortical et les scores z des volumes du putamen, pallidum et thalamus du côté ipsilatéral à l'AVC (respectivement  $p = 0.0076$ ,  $p = 0.06$  et  $p = 0.0037$ ). Finalement en cas d'AVC dans un territoire non vascularisé par l'ACM, une hypertrophie du noyau caudé et du thalamus a été observée plus fréquemment du côté controlatéral à l'AVC ( $p = 0.048$ ).

### 4. Discussion et conclusion

La segmentation IRM automatique a permis de démontrer une atrophie du putamen, pallidum et thalamus à la phase chronique d'un AVC cortical du territoire de l'ACM, du côté ipsilatéral à l'AVC, cette atrophie corrélant avec le volume de l'AVC. Par ailleurs en cas d'AVC cortical dans un territoire autre que l'ACM, une hypertrophie controlatérale plus fréquente a été observée pour le noyau caudé et le thalamus. Ces résultats suggèrent donc des changements induits par la plasticité cérébrale après une AVC cortical. Ainsi pour le patient, la segmentation IRM automatique permettrait d'aider dans la caractérisation de la morphologie cérébrale après un AVC et permettrait d'adapter la prise en charge du déclin des fonctions motrices et cognitives secondaire à l'atrophie des ganglions de la base.

---

## Abréviations

ADNI : Alzheimer s disease neuroimaging initiative

ACA : artère cérébrale antérieure

ACM : artère cérébrale moyenne

ACP : artère cérébrale postérieure

AVC : accident vasculaire cérébral

CHUV : centre hospitalier universitaire vaudois

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine

HTA : hypertension artérielle

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

mL : millilitre

mm : millimètre

mm<sup>2</sup> : millimètre carré

mm<sup>3</sup> : millimètre cube

Non- ACM : non artère cérébral moyenne

SNC : système nerveux central

SD : déviation standard

T1- MPRAGE : T1 3D écho de gradient rapide après préparation de la magnétisation

T2SE : T2 écho de spin

TIV : volume intracrânien total

ROI : région d'intérêt

SPM : Statistical parametric mapping

VBA : voxel based analysis

VBM : voxel based morphometry

## Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ou parfois aussi nommé « attaque cérébrale », représente une perte de la fonction cérébrale due à l'interruption de la circulation sanguine dans une partie du cerveau suite à une obstruction ou à la rupture d'un vaisseau sanguin. (Figure 1). Il est une cause importante de mortalité et morbidité à travers le monde. En effet, selon l'OMS chaque année 15 millions de personnes font un AVC dont 5 millions d'entre elles meurent et 5 millions souffrent d'une incapacité permanente représentant un poids pour la famille et la communauté. En conséquence l'AVC est actuellement la première cause de handicap chez l'adulte.

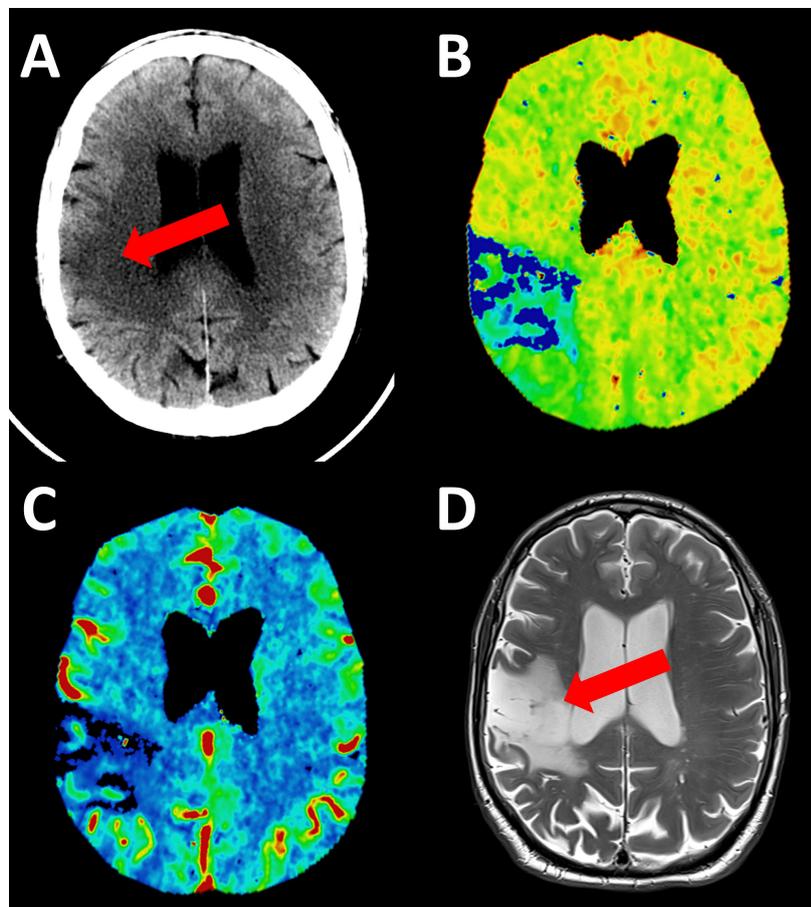


Figure 1 : Exemple d'AVC sylvien droit avec dédifférenciation cortico-sous-corticale (A) associée à un allongement du temps de transit moyen (B) et une baisse du débit sanguin cérébral (C) visibles sur le scanner cérébral réalisé à la phase aiguë ; puis une séquelle hyperintense T2 sur l'IRM réalisée à la phase chronique (D), ici 6 ans après l'épisode aigu.

---

La récupération après un AVC se traduit par le processus de plasticité cérébrale. Il s'agit de la capacité que le cerveau possède à réorganiser ses connexions en permanence après un événement ayant altéré sa structure. Ainsi après un infarctus cérébral, le mécanisme de plasticité se met en place et permet au cerveau de restituer des connexions entre différents neurones afin de rétablir dans une certaine mesure les fonctions détruites lors de l'AVC. Toutefois, malgré le potentiel prometteur de la plasticité cérébrale le rétablissement après un AVC reste très variable d'un individu à l'autre et le nombre de patients invalidés de manière permanente après un tel événement ne cesse de croître. Il est donc essentiel de pouvoir développer de nouvelles techniques notamment dans le domaine de l'imagerie pour évaluer la plasticité du système nerveux central (SNC) si variable après un infarctus cérébral.

Notre étude s'intéresse principalement à l'évaluation du remodelage cérébral survenant après un AVC cortical à la phase chronique. En effet, les réarrangements au niveau du cerveau prennent du temps à se développer et ne sont donc jamais observés lors d'un AVC à la phase aiguë. De plus, la récupération fonctionnelle est corrélée à des changements géométriques, plus précisément des altérations du volume des différentes structures cérébrales. Ces changements apparaissent non seulement dans le cortex avoisinant la lésion mais aussi au niveau des structures sous-corticales et en particulier dans les noyaux gris centraux tels que le thalamus et le striatum constitué du noyau caudé, pallidum et putamen. L'ensemble de ces variations reflète les capacités de remodelage que détient la plasticité cérébrale. L'étude des changements de volumes cérébraux aussi appelé la morphométrie cérébrale représente le fait de segmenter plusieurs structures cérébrales et de mesurer leurs caractéristiques géométriques avec un système de coordonnées commun comme le voxel based morphometry (VBM).

Ces dernières années, le monde médical notamment la neuroradiologie assiste à l'émergence de la morphométrie automatisée en imagerie par résonance magnétique (IRM) qui représente actuellement un des champs les plus prometteurs en neurosciences cliniques. Traditionnellement, les études basées sur la morphométrie cérébrale dépendaient essentiellement de matériel provenant d'autopsies maintenant grâce à la morphométrie automatisée, nous pouvons observer les changements volumétriques in-vivo. (May and Gaser, 2006). Quelques études basées sur des techniques de morphométrie utilisée à travers des images d'IRM ont été réalisées afin de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette plasticité cérébrale à la base de la récupération fonctionnelle. Cependant, les techniques utilisées pour la morphométrie restent très complexes à mettre en œuvre surtout en clinique. En effet, elles nécessitent souvent un recalage permettant de mettre en correspondance les différents cerveaux analysés et un lissage nécessaire à la comparaison des différents patients ou sujets à un modèle de cerveau standard. Ces techniques d'imagerie sont susceptibles de

---

masquer une partie des variabilités interindividuelles essentielles à l'évaluation de la plasticité cérébrale d'un patient.

Depuis peu, l'étude quantitative automatisée des structures cérébrales en IRM basée sur la segmentation d'une séquence 3D en pondération T1 écho de gradient rapide après préparation de la magnétisation (T1-MPRAGE) est possible grâce à un nouvel outil de segmentation appelé Morphobox® et développé au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Cet algorithme permet de segmenter les différents tissus présents dans la boîte crânienne (substance blanche, substance grise et liquide céphalorachidien [LCR]) en tirant partie de leur différence de temps de relaxation T1 puis de quantifier le volume des structures composant ces tissus (par exemple les hippocampes et les noyaux gris centraux) par l'application d'un masque des régions anatomiques du cerveau et sans que aucune intervention humaine dans le traitement des images soit nécessaire après son utilisation. Les mesures obtenues avec cet algorithme entièrement automatisé ont démontré une excellente corrélation avec celles obtenues avec d'autres algorithmes validés et utilisés pour la morphométrie cérébrale, notamment Freesurfer et Statistical parametric mapping (SPM) qui nécessitent une certaine expertise d'utilisation (Schmitter, et al., 2015). Il a également été démontré que Morphobox® avait des performances similaires ou supérieures à Freesurfer et SPM pour la classification des patients atteints de troubles cognitifs en normal, atteinte cognitive modérée et maladie d'Alzheimer (Schmitter, et al., 2015) comparativement à Freesurfer et SPM, ou que Morphobox® pourrait permettre de mieux différencier les patients atteints de maladie de Parkinson et les patients atteints de parkinsonisme vasculaire sur la base de leur morphométrie cérébrale individuelle (Dunet, et al., 2017).

Néanmoins, la faisabilité et l'utilité de l'évaluation des modifications de volume des noyaux gris centraux après un AVC cortical à l'aide de Morphobox® reste encore à démontrer. Le but principal de ce travail a donc été d'évaluer le potentiel de la morphométrie cérébrale automatisée en IRM pour la détection de modifications volumiques des noyaux gris centraux, chez des patients à la phase chronique d'un AVC, et ceci en comparaison à une population de sujets sains contrôles. L'impact de la latéralisation de l'AVC et du territoire vasculaire touchés, ainsi que la relation entre les modifications des volumes observées et le volume des AVCs corticaux ont aussi été étudiés afin d'évaluer l'influence de ces facteurs sur la plasticité cérébrale.

## Méthodologie

### 1. Design de l'étude : Sélection des patients

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée au sein du service de radiologie diagnostique et interventionnelle du CHUV à Lausanne. Cette étude s'est basée sur une collecte rétrospective de données d'IRMs cérébrales issues d'une base de données de rapports radiologiques d'IRMs cérébrales des cas pris en charge par le CHUV durant la période s'étendant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 à aujourd'hui. Selon les critères d'inclusion et d'exclusion détaillés dans le tableau ci-dessous, les patients ont été inscrits dans cette étude. Cette collecte a été suivie d'une analyse prospective des données quantitatives issues de ces IRMs.

Cette étude a été acceptée par la commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain qui n'a pas requis l'obtention du consentement individuel des sujets inclus compte-tenu du caractère rétrospectif, du nombre important de sujets inclus et de l'absence de conséquence directe de la ré-analyse de ces données sur la prise en charge des patients a posteriori.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujets adultes d'âge &gt; 18 ans</li> <li>- AVC cortical unique</li> <li>- AVC de taille &gt; 2 cm</li> <li>- AVC en phase chronique (≥ 3 mois par rapport à l'épisode aigu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVC dans la fosse postérieure</li> <li>- AVC lacunaires et profonds touchant les noyaux gris centraux eux-mêmes</li> <li>- Pathologies cérébrales non vasculaires sous-jacentes (ex. Maladie d'Alzheimer ou de Parkinson)</li> </ul>

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion

### 2. Recueil des données de la volumétrie

#### 2.1. Acquisition des données d'IRM

Tous les patients sélectionnés selon les critères de l'étude ont bénéficié d'une IRM cérébrale à 3 Tesla (MAGNETOM Skyra®, Prisma® ou Verio® ; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) réalisée au sein du service de radiologie diagnostique et interventionnelle du CHUV. Le protocole d'IRM incluait une séquence T1 3D écho de gradient rapide après préparation de la magnétisation (T1-MPRAGE) et une séquence T2 écho de spin (T2SE) 2D axiale (Figure 2) utilisées tout au long de l'étude afin de récolter les données volumétriques.

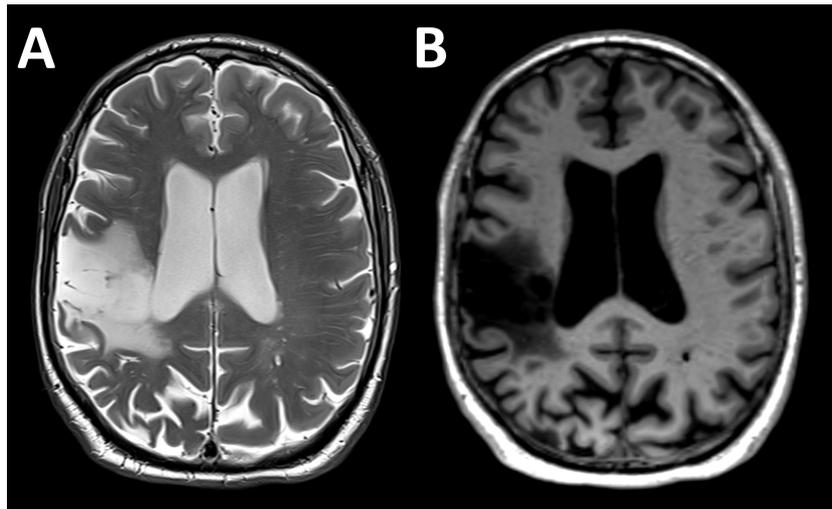


Figure 2 : Exemple de séquences T2SE et T1-MPRAGE en vue axiale chez un patient inclus dans l'étude

Les paramètres d'acquisition des séquences répertoriés dans le tableau 2 ont été identiques tout au long de la période d'inclusion des patients afin d'éviter les biais de mesures morphométriques. (Kruggel et al., 2010) En effet, le changement de ces paramètres pourrait venir perturber le contraste des images et la segmentation du cerveau.

Paramètres	Séquences	
	T1-MPRAGE	T2SE
Repetition time	1690 ms	5000 ms
Echo time	2.54 ms	77 ms
Inversion time	922 ms	—
Turbo factor	208	—
Flip angle	9	150
Matrix	512x432	256x240
Slice thickness	1 mm	3 mm
Slice number	176	43
Resolution	1 x 1 x 1 mm <sup>3</sup>	0.5 x 0.5 x 3 mm <sup>3</sup>

Tableau 2 : Paramètres des séquences T1-MPRAGE et T2SE acquises pour les patients de l'étude

## 2.2. Traitement des données d'IRM

Le traitement des données d'IRM a été réalisé en deux étapes distinctes. Dans un premier temps, la séquence T1-MPRAGE de chaque participant de l'étude a été traitée de manière automatisée à l'aide de l'outil Morphobox® afin d'obtenir la morphométrie cérébrale individuelle de chacun d'entre eux. Dans un second temps, l'infarctus cérébral de chaque participant a été délimité manuellement sur la séquence T2SE à l'aide de l'outil Carestream® afin d'estimer le volume individuel des AVCs.

### 2.2.1. Traitement du T1-MPRAGE

Les séquences T1-MPRAGE des patients inclus dans l'étude ont été segmentées à l'aide du logiciel automatisé Morphobox® (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) (Schmitter, et al., 2015). Sommairement, après l'extraction du masque cérébral (Figure 2), une segmentation du cerveau en trois catégories : liquide céphalorachidien (LCR), substance blanche et substance grise, a été réalisée suivi de l'application d'un atlas permettant l'obtention des volumes absolus en millilitres (mL) des structures suivantes pour chaque individu : volume total intracrânien (TIV) ; substance grise totale ; substance grise corticale et profonde ; substance grise lobaire (frontale, temporale, pariétale, occipitale) droite et gauche ; noyaux gris centraux et thalamus, hippocampes droite et gauche ; substance blanche totale ; substance blanche lobaire (frontale, temporale, pariétale, occipitale) droite et gauche ; mésencéphale ; pons ; cervelet ; medulla oblongata (Figure 3).

Pour les patients inclus dans l'étude seuls les volumes suivants ont été collectés : striatum (noyau caudé, putamen et globus pallidus) et thalamus pour chaque hémisphère du cerveau. Ces volumes ont été exprimés en mL et en pourcentage (%) du TIV puis comparés aux volumes obtenus au sein d'une population de sujets sains contrôles inclus dans l'outil Morphobox®. Cette population contrôle correspond aux sujets sains inclus dans l'étude Alzheimer s disease neuroimaging initiative (ADNI) (Jack, et al., 2008; Petersen, et al., 2010). Elle est constituée de 306 contrôles sains (âge moyen :  $66.4 \pm 19$  ans ; intervalle d'âge : 19 à 90 ans ; 49% de sujets sains femmes sains et 51 % de sujets sains hommes) ayant bénéficié d'une IRM cérébrale à 3 Tesla selon le même protocole T1-MPRAGE). Les mesures morphométriques issues de cette population ont permis de déterminer l'intervalle considéré comme normal pour chaque structure segmentée en tenant compte des effets de l'âge et du genre en utilisant un modèle de régression linéaire algorithmique.

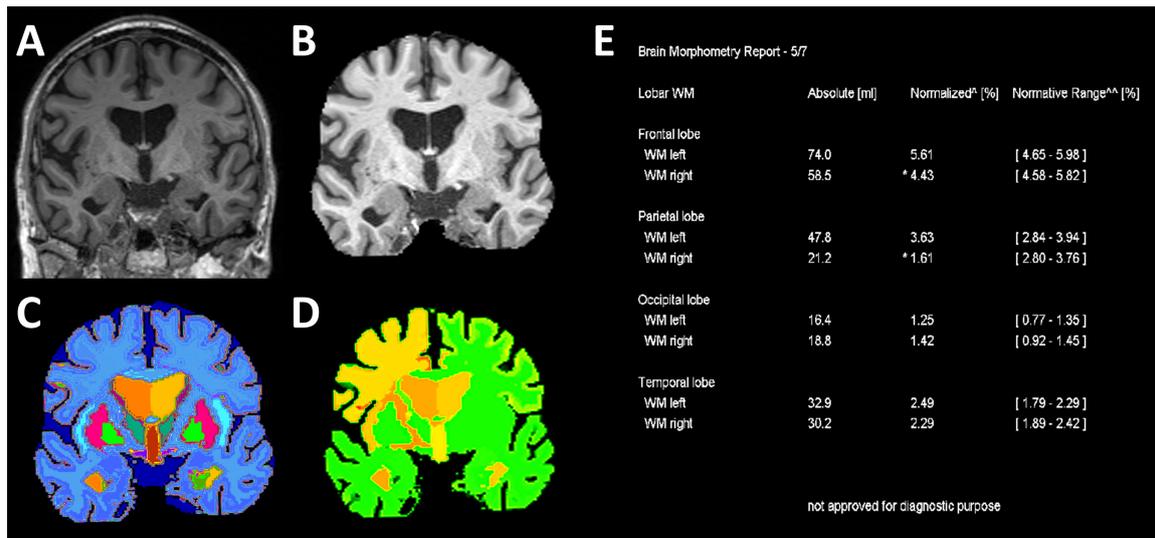


Figure 3 : Exemple de segmentation d'une séquence T1-MPRAGE avec Morphobox<sup>®</sup>. A partir de la séquence T1-MPRAGE brute (A) l'algorithme extrait le volume cérébral total (B) puis segmente les différentes structures (C) pour obtenir une carte des scores z (D) en comparaison d'une population de sujets sains en tenant compte de l'âge et du genre. Le rapport morphométrique final apparaît sous la forme d'un tableau (E) montrant ici une atrophie de la substance blanche fronto-pariétale droite (en orange sur l'image D).

Pour chaque participant à l'étude, la liste des volumes obtenus pour chaque structure a été sauvegardée sous forme de tableau « Digital Imaging and Communications in Medicine » (DICOM) où les divers volumes cérébraux anormaux étaient indiqués avec un astérisque permettant bien de distinguer les structures ayant une valeur en dehors de l'intervalle de référence (Figure 3). La comparaison à cet intervalle de référence a également permis le calcul des scores z pour chaque structure à l'échelle individuelle. Effectivement, pour chaque structure cérébrale sélectionnée pour l'étude, un score z a été calculé selon la formule suivante :  $Z = \frac{X_i - X}{S}$  où  $X_i$  représente le volume normalisé observé,  $X$  le volume moyen pour l'âge et le genre : norme supérieure + norme inférieure/2 et où  $S$  symbolise la déviation standard pour l'âge et le genre : (norme supérieure – norme inférieure) / (2 x 1.281551566). La norme supérieure a été définie comme : moyenne – 1.281551566 x S et la norme inférieure comme : moyenne + 1.281551566 x S.

Outre la collecte des volumes absolus, volumes relatifs et score z de chaque structure, les ganglions de la base des participants sélectionnés durant l'étude ont aussi été classifiés selon un score de trophicité divisé en 3 catégories : atrophique (volume < 10<sup>ème</sup> percentile), normal ( $\geq 10^{\text{ème}}$  et  $\leq 90^{\text{ème}}$  percentile) ou hypertrophique (volume > 90<sup>ème</sup> percentile). Ce score a permis de qualifier à partir de la quantification des volumes le plus clairement possible les changements volumétriques. La Figure 4 présente trois exemples de morphométrie du noyau caudé classifiés selon ce score.

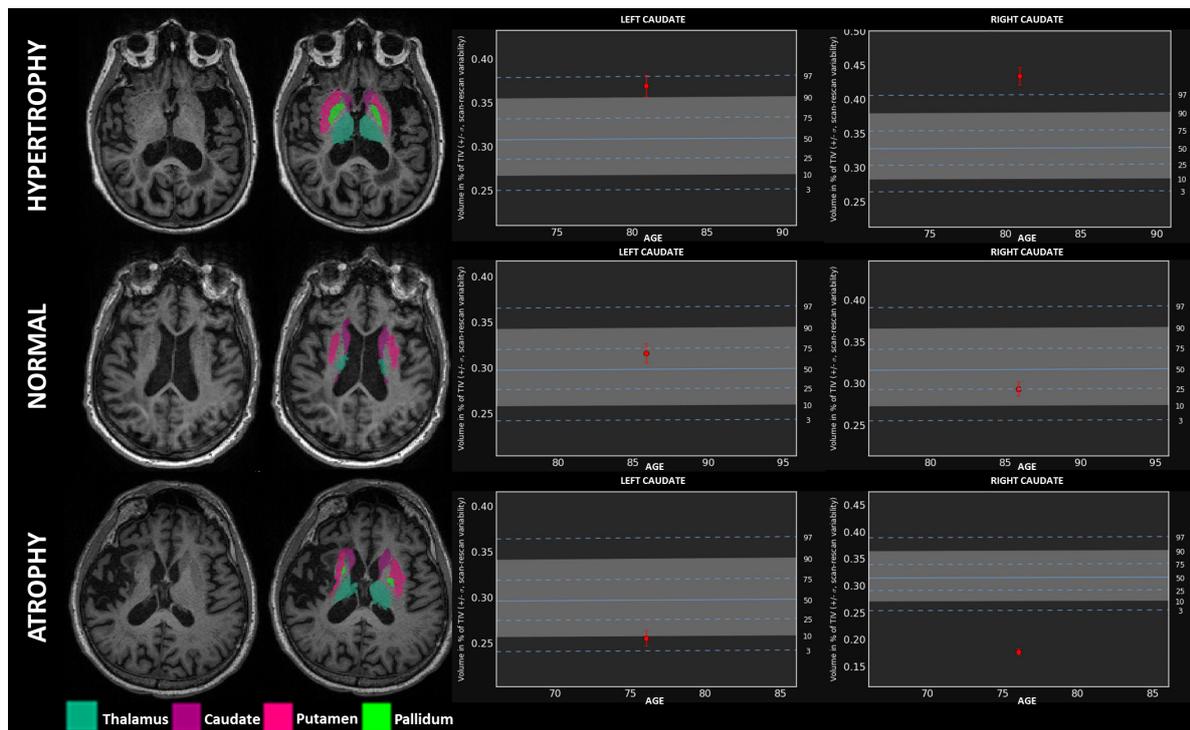


Figure 4 : À gauche, illustration du score de trophicité en représentant les résultats de la segmentation MPRAGE des ganglions de la base et du thalamus avec les intervalles de comparaison pour 3 patients avec sur la première ligne un noyau caudé hypertrophié, sur la deuxième ligne un noyau caudé normal et sur la troisième ligne un noyau caudé atrophique. À droite, la zone grise correspond aux percentiles de 10 à 90 alors que les pointillés représentent les percentiles 3, 25, 75 et 97 et la ligne continue le percentile 50. Les points rouges indiquent le volume normalisé du volume total intra crânien du noyau caudé droite et gauche pour ces 3 sujets. La barre d'erreur rouge désigne la déviation standard estimée d'après 927 scans MPRAGE de Alzheimer s disease neuroimaging initiative (ADNI) [6,7]

### 2.2.1. Traitement du T2SE

Les images T2SE axiales ont été analysées à l'aide du logiciel Carestream® (Version 12.1.6.0117, Carestream Health, Toronto, Canada). Pour chaque sujet inclus dans l'étude, le côté de l'AVC cortical, le lobe touché par l'AVC cortical et le territoire vasculaire touché ont été recueillis. Trois territoires vasculaires ont été considérés afin de mieux catégoriser les patients : artère cérébrale antérieure (ACA), artère cérébrale moyenne (ACM) et artère cérébrale postérieure (ACP). Le volume de l'infarctus cérébral a également été délimité manuellement. Pour ce faire, pour chacun des participants, une région d'intérêt (ROI) a été dessinée à la main sur chaque coupe axiale sur laquelle l'infarctus cérébral était visible. La somme des aires des ROIs en millimètre carré (mm<sup>2</sup>) a ensuite été multipliée par l'épaisseur nominale de coupe en millimètre (mm) pour obtenir une estimation du volume de l'infarctus

cérébral en millimètre cube ( $\text{mm}^3$ ) et en mL. La Figure 5 présente un exemple de délimitation manuelle d'AVC cortical sur la séquence T2SE.

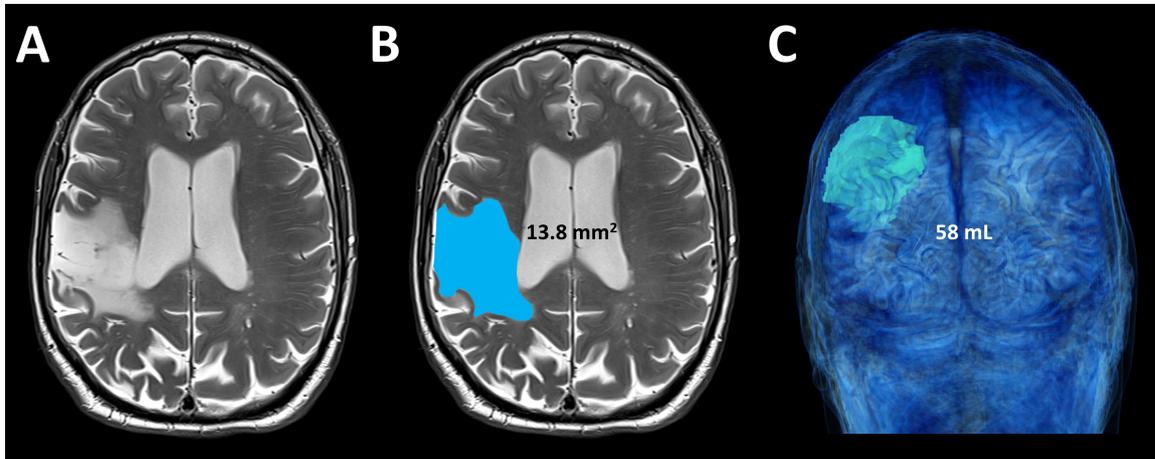


Figure 5 : Illustration d'un cas de segmentation manuelle du volume d'un AVC cortical sylvien droit. Sur la séquence T2SE en coupe axiale (A) la surface de la séquelle d'AVC corticale a été délimitée coupe par coupe (B) puis multipliée par l'épaisseur nominale de coupe pour obtenir le volume de la séquelle, visible sur l'image de rendu volumique (C).

### 3. Statistiques

#### 3.1. Les variables continues et catégorielles

Les analyses statistiques de cette étude ont été menées avec le logiciel de statistiques STATA® (Version 13.1, StataCorp, College Station, Texas, USA) qui a été utilisé. Les variables continues (âge, volumes des structures, volumes des AVCs) ont été exprimées comme des moyennes  $\pm$  déviations standard (SD). Les volumes des divers ganglions de la base et du thalamus sélectionnés pour l'étude ont été collectés sous 3 formes : valeur absolue en mL, valeurs relatives en pourcentage du TIV et score z, celui-ci correspondant au nombre d'écart-type se trouvant au-dessous ou au-dessus de la moyenne. Les variables catégorielles (genre, lobe atteint, côté atteint, territoire vasculaire atteint) ont été exprimées comme des nombres ou des pourcentages.

#### 3.2 Les territoires vasculaires

Pour chaque sujet inclus dans l'étude, le lobe atteint par l'AVC (frontal, pariétal, temporal ou occipital), le côté atteint par l'AVC (droite ou gauche) ainsi que le territoire vasculaire atteint par l'AVC (artère cérébrale moyenne [ACM], artère cérébrale antérieure [ACA] ou artère cérébrale postérieure [ACP]) ont été collectés. Lors de l'analyse statistique deux groupes de territoires vasculaires ont été définis, les AVCs touchant la région de l'artère cérébrale moyenne l'ACM versus ceux ne la touchant pas c'est à dire les régions irriguées par l'ACA ou l'ACP). Cette

ségrégation a été choisie car le thalamus, putamen et pallidum sont étroitement connectés aux régions vascularisées par l'ACM. Dans les tableaux détaillés de la section « Résultats », les AVCs touchant un territoire non vascularisé par l'ACM ont été définis comme « non-ACM ».

### 3.3. Les tests utilisés

Les volumes absolus des AVCs, les volumes absolus, relatifs et les scores z des ganglions de la base et du thalamus (variables continues) ont été comparés entre le côté ipsilatéral et controlatéral à l'AVC afin de voir une éventuelle atrophie des ganglions de la base et du thalamus du côté ipsilatéral à l'AVC et d'autre part entre les deux catégories de territoire vasculaire détaillées ci-dessus avec le test de Wilcoxon. Les scores de trophicité (variable catégorielle) ont été comparés entre les côtés ipsilatéral et controlatéral à l'AVC et entre les deux catégories de territoire vasculaire détaillées ci-dessus avec le test de Fisher. La relation entre les scores z des ganglions de la base et du thalamus et les volumes d'AVC a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation non-paramétrique de Spearman (rho). La valeur du coefficient rho a été interprétée à l'aide de l'échelle de Landis et Koch, selon la catégorisation suivante : corrélation très faible si  $\rho < 0.20$  ; faible si  $\rho : 0.21-0.40$  ; modérée si  $\rho : 0.41-0.60$  ; forte si  $\rho : 0.61-0.80$  et excellente si  $\rho > 0.80$ . Pour toutes les statistiques la valeur P déterminée a été considérée comme statistiquement significative pour une valeur  $< 0.05$ .

## Résultats

### 1. Population étudiée

La population répondant aux critères d'inclusion de l'étude a permis de former une cohorte comprenant 20 patients ayant eu des AVCs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et aujourd'hui. Sur ce nombre de patients, un sujet a dû être exclu de l'étude en raison de la mauvaise qualité de l'imagerie rendant impossible la délimitation manuelle correcte du volume de l'AVC sur les images T2SE. Au final, 19 patients ont pu vraiment être inclus dans l'étude, il y avait plus de femmes que d'hommes dans notre cohorte, 10 sujets de sexe féminin et 9 sujets de sexe masculin. L'âge moyen des participants de l'étude était de 68 ans  $\pm$  21 ans. Aucun des sujets n'avait de démence ou autre maladie neurologique avant l'AVC en accord avec les critères d'exclusion précédemment décrit.

En ce qui concerne les facteurs de risques cardiovasculaires, nous avons retenus chez nos 19 patients inclus dans l'étude, les suivants : le tabagisme actif et inactif en UPA, le diabète métabolique de type I et de type II représenté par la glycémie en mmol/l, l'hypertension artérielle (HTA) définie comme supérieure à 140/90 mmHg et une hypercholestérolémie définie avec taux de cholestérol totale supérieur à 7,5 mmol/l avec un LDL cholestérol supérieur à 5 mmol/l. En résumé, 4 patients présentaient un tabagisme actif, 3 un tabagisme

inactif, 4 patients étaient atteints du diabète, 14 patients souffrait d'HTA et 13 patients avaient une hypercholestérolémie.

Sujets (n = 19)	Tabagisme actif	Tabagisme inactif	Diabète	HTA	Hypercholestérolémie
Femmes (n = 10)	1	2	0	7	5
Hommes (n = 9)	3	1	4	7	8
%	21,05 %	15, 78 %	21,05 %	73,68 %	68, 42 %

Tableau 3 : Facteurs de risques cardio-vasculaire en fonction du sexe des sujets inclus

## 2. Caractéristiques des AVCs

Sur les 19 patients retenus dans l'étude, 11 présentaient un AVC dans l'hémisphère droit et 8 présentaient un AVC dans l'hémisphère gauche. Pour la région cérébrale des AVCs, 13 se restreignaient uniquement à un seul lobe (5 frontaux, 4 occipitaux, 3 pariétaux et 1 temporal) alors que 6 patients présentaient un AVC s'étendant sur plusieurs lobes (3 fronto-temporal, 2 temporo-occipital et 1 temporo-occipito-pariétal). En ce qui concerne le territoire vasculaire 12 patients avaient un AVC touchant le territoire de l'ACM et 7 présentaient un AVC dans le territoire de l'artère cérébral antérieure (ACA) ou l'artère cérébral postérieure (ACP). Le détail de la distribution des AVCs par territoire vasculaire et par hémisphère est présenté ci-dessous dans le Tableau 4. Aucune différence significative de distribution des AVCs n'a été trouvée ( $p = 0.66$ ). Le Tableau 5 présente les volumes moyens par hémisphère et par territoire vasculaire. Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'hémisphère droit et gauche si on considérait le territoire de l'ACM ( $p = 0.29$ ) ou le territoire non-ACM. De la même manière il n'y avait pas de différence significative des volumes d'AVC entre les territoires vasculaires (ACM vs. non-ACM) si on considérait l'hémisphère droit ( $p = 0.85$ ) ou l'hémisphère gauche ( $p = 0.65$ ).

Territoire vasculaire	AVC hémisphère gauche	AVC hémisphère droit	Total
ACM	5	7	12
Non-ACM	3	4	7
Total	8	11	19

Tableau 4 : Distribution des AVCs selon l'hémisphère et le territoire vasculaire touchés

Territoire vasculaire	Volume de l'AVC		Valeur P
	AVC hémisphère gauche	AVC hémisphère droite	
ACM n=12	31±26	69±74	0.29
Non-ACM n=7	129±184	52±37	1.0
Tous n=19	68±113	63±61	0.43

Tableau 5 : Le volume absolu, tous patients confondus et tous AVC confondus ne démontrent pas de différence significative suivant le côté ou territoire vasculaire atteints

### 3. Volumes des ganglions de la base et du thalamus

#### 3.1 Faisabilité de la morphométrie

Au total, les données d'IRM cérébrale de 19 patients sur les 20 patients initialement sélectionnés ont pu être traitées avec succès à l'aide de l'outil Morphobox®. Ceci correspond à un taux de succès de 95%. La durée individuelle du post-processing des séquences T1-MPRAGE a été de 2-3 minutes pour chaque participant de l'étude soit environ 50 minutes au total pour tous les sujets inclus.

#### 3.2 Comparaison des volumes

Les volumes absolus, relatifs et les scores z respectifs des ganglions de la base et du thalamus sont résumés dans le Tableau 6 selon le côté ipsilatéral ou controlatéral à l'AVC quel que soit le territoire vasculaire atteint. Globalement, le putamen et le thalamus présentaient un volume absolu, un volume relatif et un score z significativement plus bas du côté touché par l'AVC comparativement au côté indemne d'AVC. Le noyau caudé et le pallidum n'étaient pas significativement différents.

Volume absolu en mL	Ipsilatéral à l'AVC, n=19	Controlatéral à l'AVC, n=19	Valeur P
Caudate nucleus	4.39±1.04	4.45±1.04	0.72
Putamen	5.42±1.24	6.13±0.80	0.014
Pallidum	1.54±0.42	1.63±0.35	0.28
Thalamus	6.14±1.32	6.75±1.19	0.0038
<b>Volume relatif en % du TIV</b>			
Caudate nucleus	0.32±0.05	0.33±0.07	0.66
Putamen	0.40±0.08	0.45±0.04	0.018
Pallidum	0.11±0.02	0.12±0.02	0.30
Thalamus	0.45±0.07	0.50±0.06	0.0029
<b>Scores z</b>			
Caudate nucleus	0.37±1.58	0.49±1.69	0.52
Putamen	-1.73±1.84	-0.52±1.02	0.022
Pallidum	-1.29±1.80	-0.59±1.41	0.24
Thalamus	-0.63±1.73	0.69±1.41	0.0008

Tableau 6 : Comparaison des volumes et scores z pour l'ensemble de la cohorte

### 3.2. Comparaison des volumes par territoire vasculaire

Les volumes absolus, relatifs et les scores z sont présentés dans les Tableau 7 pour le territoire de l'ACM et Tableau 8 pour le territoire non-ACM. Pour les patients avec un AVC dans le territoire de l'ACM, un volume absolu, relatif et un score z plus faible pour le putamen et le thalamus ipsilatéral à l'AVC par rapport au côté controlatéral est observé. Le pallidum présentait également un score z plus faible ipsilatéralement. Chez les patients présentant un AVC concernant un territoire vasculaire autre que l'ACM aucune différence entre les 2 cotés n'apparaissait significative.

AVC dans le territoire de l'ACM			
Volume absolu en mL	Ipsilatéral à l'AVC, n=12	Controlatéral à l'AVC, n=12	Valeur P
Caudate nucleus	4.11±0.65	4.14±0.67	0.75
Putamen	5.11±1.20	6.09±0.84	0.0076
Pallidum	1.40±0.36	1.58±0.31	0.06
Thalamus	5.70±1.03	6.42±0.81	0.0037
Volume relatif en % du TIV			
Caudate nucleus	0.32±0.06	0.33±0.08	0.69
Putamen	0.40±0.09	0.47±0.04	0.0076
Pallidum	0.11±0.03	0.12±0.02	0.07
Thalamus	0.44±0.07	0.50±0.05	0.0037
Scores z			
Caudate nucleus	0.36±1.84	0.37±1.82	0.88
Putamen	-1.88±1.98	-0.15±1.07	0.006
Pallidum	-1.82±1.81	-0.55±1.56	0.0499
Thalamus	-0.99±1.86	0.55±1.23	0.0022

Tableau 7 : Détail des volumes du territoire de l'ACM

AVC dans le territoire non-ACM			
Volume absolu en mL	Ipsilatéral à l'AVC, n=7	Controlatéral à l'AVC, n=7	Valeur P
Caudate nucleus	4.88±1.43	4.97±1.39	0.87
Putamen	5.93±1.23	6.18±0.79	0.87
Pallidum	1.77±0.44	1.72±0.43	0.31
Thalamus	6.90±1.47	7.30±1.58	0.31
Volume relatif en % du TIV			
Caudate nucleus	0.33±0.04	0.33±0.05	0.74
Putamen	0.41±0.07	0.42±0.02	0.87
Pallidum	0.12±0.02	0.12±0.01	0.31
Thalamus	0.47±0.05	0.49±0.07	0.31
Scores z			
Caudate nucleus	0.38±1.12	0.70±1.55	0.31
Putamen	-1.46±1.70	-1.16±0.57	0.87
Pallidum	-0.38±1.49	-0.66±1.20	0.31

Tableau 8 : Détail des volumes du territoire ne provenant pas de l'ACM

### 3.3. Comparaison des scores de trophicité

Le Tableau 9 résume la distribution du score de trophicité des ganglions de la base et du thalamus en fonction du côté ipsilatéral ou controlatéral à l'AVC. Une tendance relative à l'hypertrophie du noyau caudé a été observée. Globalement, nous avons observé que le putamen, le pallidum et le thalamus étaient plus souvent atrophiques du côté de l'AVC quand celui-ci touchait le territoire de l'ACM. Inversement, en cas d'AVC touchant un autre territoire que l'ACM, le noyau caudé et le thalamus controlatéraux étaient plus souvent hypertrophiques (Tableau 10).

Tous, n=19	Atrophie/normal/hypertrophie		Valeur P
	Ipsilatéral à l'AVC	Controlatéral à l'AVC	
Caudate	1/13/5	3/9/7	0.001
Putamen	7/12/0	3/15/1	0.12
Pallidum	10/8/1	5/13/1	0.53
Thalamus	5/12/2	1/13/5	0.026
<b>ACM, n=12</b>			
Caudate	1/7/4	2/6/4	0.001
Putamen	5/7/0	1/10/1	0.15
Pallidum	7/5/0	2/9/1	0.47
Thalamus	4/7/1	0/10/2	0.26
<b>Non-ACM, n=7</b>			
Caudate	0/6/1	1/3/3	1.0
Putamen	2/5/0	2/5/0	1.0
Pallidum	3/3/1	3/4/0	1.0
Thalamus	1/5/1	1/3/3	0.29

Tableau 9 : Comparaison des distributions des scores de trophicité

Tous, n=19	% hypertrophie			% atrophie		
	Ipsilatéral à l'AVC	Controlatéral à l'AVC	Valeur P	Ipsilatéral à l'AVC	Controlatéral à l'AVC	Valeur P
Caudate	26	37	0.47	5	16	0.27
Putamen	0	5	0.32	37	16	0.14
Pallidum	5	5	1.0	53	26	0.09
Thalamus	11	26	0.23	26	5	0.07
<b>ACM, n=12</b>						
Caudate	33	33	1.0	8	17	0.40
Putamen	0	8	0.21	42	8	0.016
Pallidum	0	8	0.21	58	17	0.009
Thalamus	8	17	0.40	33	0	0.006
<b>Non-ACM, n=7</b>						
Caudate	14	43	0.048	0	14	0.09
Putamen	0	0	1.0	29	29	1.0
Pallidum	14	0	0.09	43	43	1.0
Thalamus	14	43	0.048	14	14	1.0

Tableau 10 : Proportion de cas atrophiques/hypertrophiques

#### 4. Corrélation entre volume d'infarctus et scores Z des volumes des GB-thalamus

Il existait une excellente corrélation négative entre le volume d'AVC et le score z du putamen ( $\rho = -0.87$ ,  $p = 0.0003$ ) et une bonne corrélation négative entre le volume d'AVC et le score z du pallidum ( $\rho = -0.76$ ,  $p = 0.004$ ) et thalamus ( $\rho = -0.66$ ,  $p = 0.02$ ) ipsilatéraux à l'AVC (Figure 6). En revanche, aucune corrélation significative n'a été retrouvée lorsqu'il s'agissait d'AVCs du territoire de l'ACA ou de l'ACP. Le détail des analyses de corrélation est présenté dans le Tableau 11.

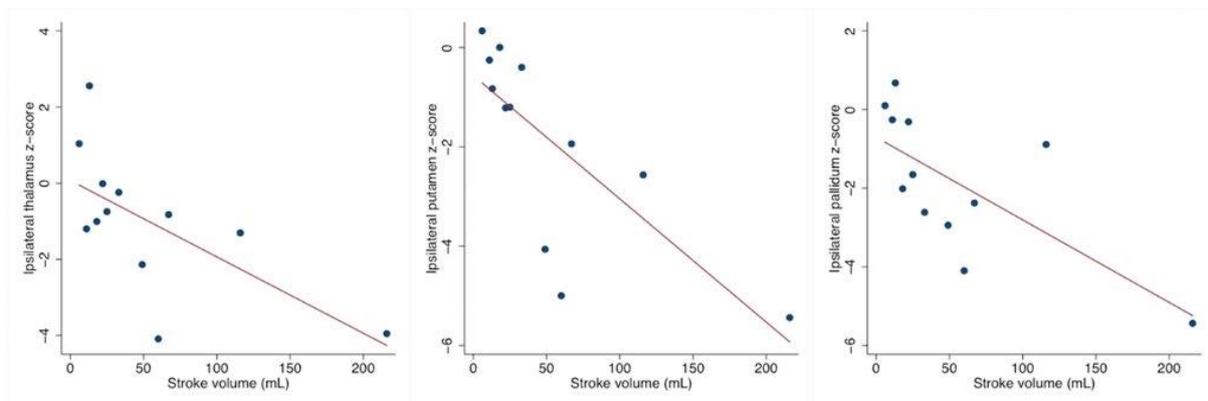


Figure 6 : Corrélation entre le volume de l'infarctus dans le territoire de l'ACM et les scores z des volumes du putamen, palladium et thalamus ipsilatéral par rapport à l'AVC

	Ipsilatéral à l'AVC		Controlatéral à l'AVC	
	$\rho$	Valeur P	$\rho$	Valeur P
<b>Tous, n=19</b>				
Caudate nucleus	-0.14	0.55	0.01	0.96
Putamen	-0.73	0.0004	-0.28	0.26
Pallidum	-0.49	0.033	-0.17	0.48
Thalamus	-0.37	0.12	0.15	0.53
<b>ACM, n=12</b>				
Caudate nucleus	-0.17	0.59	-0.11	0.75
Putamen	-0.87	0.0003	-0.48	0.12
Pallidum	-0.76	0.004	-0.22	0.48
Thalamus	-0.66	0.02	-0.03	0.93
<b>Non-ACM, n=7</b>				
Caudate nucleus	-0.29	0.53	0.14	0.76
Putamen	-0.39	0.38	0.04	0.94
Pallidum	-0.36	0.43	-0.36	0.43
Thalamus	-0.11	0.82	0.36	0.43

Tableau 11 : Corrélation selon Spearman entre le volume de l'AVC et le score z des ganglions de la base et du thalamus selon le côté ipsi ou controlatéral à l'AVC

---

## Discussion

Les résultats de cette étude monocentrique menée au CHUV et portant sur la morphométrie IRM des noyaux gris centraux à la phase chronique d'un AVC cortical peuvent être résumés ainsi : 1) La morphométrie cérébrale automatisée individuelle des patients présentant un AVC cortical est faisable dans 95% des cas ; 2) En cas d'AVC cortical du territoire de l'ACM, le putamen, le pallidum et le thalamus ipsilatéraux présentent une atrophie ; 3) En cas d'AVC cortical du territoire non-ACM, le noyau caudé et le thalamus controlatéraux présentent une hypertrophie plus fréquente ; 4) L'atrophie du putamen, pallidum et thalamus ipsilatéraux à l'AVC est négativement corrélée au volume de l'AVC. Ces résultats indiquent que la morphométrie cérébrale automatisée en IRM est faisable et permet de détecter des modifications induites par un AVC cortical à la phase chronique, ceci à l'échelle de chaque individu. Ces modifications peuvent correspondre aussi bien à une atrophie qu'à une hypertrophie en fonction du territoire vasculaire atteint et du côté évalué (ipsilatéral ou controlatéral à la lésion) suggérant que les phénomènes de plasticité cérébrale peuvent intéresser l'ensemble du cerveau.

### **1. Faisabilité de la morphométrie individuelle chez des patients atteints d'AVC corticaux**

L'évaluation morphométrique cérébrale a connu un important développement durant ces 20 dernières années (May and Gaser, 2006). Elle permet en effet de détecter les modifications morphologiques liées à des maladies congénitales ou acquises, psychiatriques, neurodégénératives ou liées à d'autres étiologies. Plusieurs méthodes de morphométrie sont accessibles comme les analyses « Voxel-Based » (VBA), qui permettent la détection de modifications subtiles de trophicité, épaisseur corticale ou des gyri. Néanmoins ces méthodes reposent sur un post-traitement long des images acquises et sur la comparaison entre un groupe d'intérêt et un groupe contrôle, ne donnant pas accès en temps réel aux modifications pour un individu isolé.

Au contraire, dans l'étude présentée, nous avons procédé à une analyse dite de « Volume Based Morphometry » permettant pour chaque individu d'obtenir de manière automatisée et rapide (2-3 minutes par sujet inclus dans l'étude) la volumétrie des structures cérébrales d'intérêt, ceci avec un taux de succès de 95%, indiquant la bonne faisabilité d'une approche individuelle de morphométrie avec Morphobox® sans aucune intervention humaine. Par ailleurs, si plusieurs études ont évaluées les modifications morphologiques des noyaux gris centraux après un AVC (Abela, et al., 2015a; Abela, et al., 2015b; Brodtmann, et al., 2012; Looi, et al., 2009; Lopes, et al., 2012; Nakane, et al., 2002; Ogawa, et al., 1997; Tamura, et al., 1991; Yang, et al., 2015; Yassi, et al., 2015), ces études utilisaient des méthodes d'analyse qualitative

---

(Nakane, et al., 2002; Ogawa, et al., 1997), des méthodes de morphométrie avec délimitation manuelle (Looi, et al., 2009; Tamura, et al., 1991) ou semi-automatique (Abela, et al., 2015b; Brodtmann, et al., 2012; Lopes, et al., 2012; Yang, et al., 2015), contrairement à l'analyse complètement automatique fournie par Morphobox<sup>®</sup> et qui a été validé comparativement à Freesurfer<sup>®</sup> et SPM<sup>®</sup> (Schmitter, et al., 2015). Aucune de ces études ne permettait de connaître les déviations morphométriques à l'échelle individuelle mais uniquement à l'échelle du groupe, parfois en utilisant des analyses de type VBA (Abela, et al., 2015b). Nous rapportons ici la première étude évaluant les modifications morphométriques à l'échelle individuelle. D'autre part, nous avons déterminé pour chaque individu la déviation (score z) de chaque structure par rapport à un intervalle de référence de sujets sains, suggérant que la morphométrie cérébrale automatisée avec Morphobox<sup>®</sup> pourrait aider à l'évaluation et la prise en charge personnalisée des patients.

## 2. Modifications morphométriques des noyaux gris observées après un AVC

Compte-tenu de la connexion entre le cortex et les noyaux gris centraux, une modification significative du volume des noyaux gris centraux découlant de la réorganisation cérébrale après un AVC cortical était attendue (Haber and Calzavara, 2009; Zhang, et al., 2012) et a pu être observée à travers ce travail. La localisation de l'AVC cortical influence les modifications de volume des noyaux gris centraux, les changements apparaissant davantage dans le territoire de la vascularisation de l'ACM que dans les autres régions vasculaires. En effet, dans les cas d'AVC cortical du territoire de l'ACM, l'étude a pu démontrer une atrophie du putamen, pallidum et thalamus, mais pas du noyau caudé à la phase chronique dans la région ipsilatérale à l'AVC qui n'était pas observée en cas d'AVC touchant un autre territoire vasculaire. Ceci est concordant avec plusieurs études ayant montré des modifications morphologiques (Nakane, et al., 2002; Ogawa, et al., 1997) ou une atrophie putaminale (Lopes, et al., 2012) ou encore une atrophie du thalamus ipsilatéral (Brodtmann, et al., 2012; Lopes, et al., 2012; Tamura, et al., 1991; Yang, et al., 2015) indiquant une dégénérescence thalamique en cas d'occlusion proximale de l'ACM. L'explication la plus probable d'une atrophie thalamique à la phase chronique serait selon Tamura et al. (Tamura, et al., 1991) dû à un phénomène de dégénérescence neuronale rétrograde de longue durée plutôt qu'une ischémie concomitante de ce ganglion de la base lors de l'accident vasculaire cérébral. En effet, le thalamus et l'ACM ne partagent pas le même réseau vasculaire ainsi le thalamus a plutôt tendance à être vascularisé par l'ACP.

D'autres auteurs ont décrit une augmentation focale de volume du thalamus médiodorsal ou de la tête du noyau caudé ipsilatéral (Abela, et al., 2015b), une absence de modification significative du volume du noyau caudé (Lopes, et al., 2012) ou une atrophie du noyau caudé ipsilatéral (Yang, et al., 2015) suggérant une relation étroitement liée entre les variations de

---

volume du noyau caudé et la répercussion sur la fonction motrice. Néanmoins la comparaison avec ces travaux est difficile. En effet, afin d'évaluer spécifiquement la morphométrie du striatum et du thalamus, nous n'avons inclus que des patients présentant un AVC purement cortical. Au contraire, dans la plupart des études publiées dans la littérature, des patients présentant une occlusion proximale de l'ACM ou combinant tous les territoires vasculaires ont été inclus ensemble ; certains de ces patients présentaient donc des lésions ischémiques des noyaux gris centraux eux-mêmes empêchant une analyse fiable des volumes du globus pallidus et du putamen, et biaisant les analyses du thalamus et du noyau caudé (Looi, et al., 2009; Lopes, et al., 2012; Nakane, et al., 2002; Ogawa, et al., 1997; Tamura, et al., 1991; Yang, et al., 2015). À notre connaissance nous rapportons donc la première analyse volumétrique individuelle des noyaux gris centraux à la phase chronique d'un AVC purement cortical de l'ACM.

Par ailleurs, pour les AVCs touchant un territoire autre que celui de l'ACM, une hypertrophie plus fréquente du noyau caudé et du thalamus controlatéraux a été mise en évidence. Ce résultat n'a jamais été décrit à notre connaissance et pourrait suggérer la présence de phénomènes compensatoires au sein de l'hémisphère controlatéral. En effet, cela suggère une réorganisation structurelle au niveau de certaines structures controlatérales à l'AVC contribuant à une récupération post- AVC. Néanmoins, compte-tenu de notre faible collectif au sein de cette étude de faisabilité, cela nécessite confirmation avec une plus large population.

Au total, ces résultats confirment donc bien des changements volumiques des noyaux gris centraux après un AVC cortical. Ces modifications semblent différentes en fonction du territoire vasculaire atteint par l'AVC. L'atrophie ipsilatérale à un AVC de l'ACM et l'hypertrophie controlatérale à un AVC non-ACM observées indiquent que les phénomènes liés la plasticité cérébrale peuvent survenir à distance du site touché par l'AVC (Zhang, et al., 2012). Cela suggère également que des phénomènes compensatoires d'hypertrophie pourraient être en jeu à la phase chronique d'un AVC. Cela demande confirmation dans une population plus large.

### **3. Impact du volume de l'AVC**

Nous avons pu démontrer que la localisation de l'AVC et notamment le territoire vasculaire atteint avait un impact sur la trophicité des noyaux gris centraux ipsi et controlatéraux à l'AVC en phase chronique. Nous avons également observé que le volume de l'AVC cortical était corrélé à l'intensité des modifications morphométriques du putamen, pallidum et thalamus en cas d'atteinte du territoire de l'ACM. Tamura et al. (Tamura, et al., 1991) ont également

---

décrit que l'atrophie thalamique semble être liée à la taille et localisation de l'infarctus. En effet les sujets présentant une atrophie thalamique présentaient surtout un large infarctus fronto-pariétal.

En outre, bien qu'ils n'aient pas évalué la corrélation entre le volume d'AVC et le volume des noyaux gris centraux, Yang et al. (Yang, et al., 2015) ont démontré une corrélation positive entre le volume d'AVC et l'altération de la fonction motrice et une corrélation négative entre le volume du thalamus ipsilatéral et l'altération de la fonction motrice suggérant une évolution opposée du volume d'infarctus et du thalamus ipsilatéral. Si nous avons observé ces modifications à la phase chronique de l'AVC, il existe peu de données concernant la cinétique de survenue de ces modifications. Brodtmann et al. (Brodtmann, et al., 2012) ont suggéré que l'atrophie thalamique pourrait être observée dès 3h après le début des symptômes. Dans une population de 125 patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour résection d'une lésion corticale, Kamiya et al. (Kamiya, et al., 2013) ont observé une restriction de diffusion transitoire du striatum et du thalamus ipsilatéral dès le 7<sup>ème</sup> jour après l'intervention suivie d'une atrophie de ces structures ; l'extension des anomalies était corrélée à l'extension de la résection. Ceci indique donc la présence d'altérations morphologiques précoces des structures interconnectées au sein du réseau striato-thalamo-cortical ipsilatéral à l'AVC de l'ACM. Dans un modèle murin d'occlusion transitoire d'une durée de 1h de l'ACM, Hara et al. (Hara, et al., 1993) ont démontré que l'atrophie du thalamus était observée 1 mois après l'évènement et pouvait être significativement réduite après l'administration d'un inhibiteur calcique et d'un antagoniste du récepteur au glutamate, ce qui indiquait la présence d'un mécanisme trans-synaptique dans la dégénérescence neuronale des structures distantes connectées à la zone corticale ischémique (i.e. comme les noyaux gris centraux). Chez l'humain, la dynamique des altérations des noyaux gris centraux après un AVC cortical devrait donc faire l'objet d'une étude longitudinale prospective afin de déterminer le temps optimal pour instaurer un traitement en vue de stopper ou de limiter les mécanismes induisant une dégénérescence neuronale tels que l'excitotoxicité, les dommages oxydatifs, l'apoptose, la gliose inflammatoire (Zhang, et al., 2012) ou en vue de favoriser les mécanismes contrebalançant cette dégénérescence tels que la néoangiogénèse (Yanev, et al., 2017).

L'hypertrophie du noyau caudé et du thalamus controlatéraux à un AVC d'un territoire autre que l'ACM ne semblait en revanche pas corrélée au volume de l'AVC. Néanmoins l'interprétation de ce résultat doit tenir compte du faible nombre de patients inclus dans ce groupe et du mélange entre les territoires de l'ACA et de l'ACP. A notre connaissance, aucune étude dédiée à l'évaluation de la plasticité cérébrale après un AVC du territoire de l'ACA ou de l'ACP n'a été réalisée chez l'humain à ce jour. Des analyses complémentaires sur une population plus grande devraient donc être réalisées pour explorer cette relation.

---

#### 4. Limitations de l'étude

En ce qui concerne l'étude, plusieurs limitations doivent être concédées. La première d'entre elles est le faible nombre de patients inclus. En effet, la taille de la cohorte limite la puissance statistique de notre analyse. Une corrélation entre le volume d'AVC et le score z des noyaux gris centraux en cas d'AVC non-ACM pourrait par exemple ainsi être trouvée. En outre, seuls 7 patients avaient un AVC dans le territoire de l'ACA ou l'ACP. Des résultats spécifiques pour chacun de ces territoires vasculaires pourraient aussi être trouvés en augmentant la taille de la population étudiée.

Une autre limitation de cette étude liée à sa nature rétrospective est l'absence de suivi longitudinal. En effet, la cinétique d'apparition des phénomènes d'atrophie devrait être évaluée prospectivement en incluant plusieurs repères dans le temps afin de mieux déterminer la période durant laquelle une intervention thérapeutique pourrait bénéficier aux patients atteints d'AVC afin de favoriser la plasticité cérébrale et la récupération. Afin de mieux comprendre les phénomènes en jeu, une étude prospective des modifications de connectivité structurelle et/ou fonctionnelle pourrait également permettre de mieux comprendre les phénomènes de compensation et d'hypertrophie des noyaux gris centraux. Une nouvelle analyse morphométrique et une analyse de connectivité structurelle dans une population plus large sera l'objet d'un travail de thèse.

Enfin, si des modifications morphométriques ont pu être observées, la relation entre ces modifications et la récupération fonctionnelle des patients devraient être évaluée afin d'identifier celles qui grèvent l'autonomie des patients et qui devraient être une cible thérapeutique préférentielle. En effet, il serait intéressant à l'avenir de déterminer de manière prospective le meilleur moment pour agir d'un point de vue clinique, de connaître plus en détail les phénomènes physiopathologiques à freiner comme la dégénérescence rétrograde ou au contraire à potentialiser comme la néoangiogénèse. De plus, il faudrait trouver un moment propice afin de mesurer les effets relatifs des uns et des autres.

#### 5. Forces de l'étude

Quant aux forces de l'étude, plusieurs peuvent lui être accordées. Premièrement, tous les patients inclus dans l'étude ont été scannés dans le même centre d'imagerie avec les mêmes procédures. En effet, les paramètres d'acquisition des séquences d'IRM ont donc été identiques sur toute la période d'inclusion des patients afin d'éviter certains biais de mesures morphométriques.

---

Secondairement en regardant de manière attentive, le volume moyen de l'infarctus s'élève à  $65 \pm 84$  mL. Cette grande déviation standard est expliquée par le fait que certains AVC occupaient tout le territoire de l'ACM alors que d'autres occupaient uniquement une branche distale. Cette grande disparité des volumes permet d'échantillonner un grand type de situation.

Troisièmement, l'étude montre une bonne représentation des deux sexes permettant d'exclure le biais lié au sexe. En effet, l'étude compte 9 sujets de sexe masculin et 10 sujets de sexe féminin.

## Conclusion

La nature rétrospective de cette étude, le nombre limité de patients, l'analyse des données essentiellement descriptives et parfois incomplètes limitent l'interprétation et la portée scientifique de l'étude. Cependant, ces données peuvent susciter une réflexion critique et une importance de l'utilité de la morphométrie automatisée en pratique courante principalement dans le domaine de la neuroradiologie. Des données prospectives de grands collectifs de patients seront nécessaires afin d'établir des recommandations pour la prise en charge concrète de ces patients.

Néanmoins, le potentiel de l'IRM morphométrique automatisée pour aider à la caractérisation quantitative de la plasticité cérébrale après un AVC cortical est bien présent. Cette plasticité cérébrale permet bien à long terme une récupération des fonctions perdues suite à un remodelage autour des lésions mais aussi à distance. L'usage de l'IRM morphométrique automatisée permet d'observer les changements volumétriques des différentes structures cérébrales in vivo mais peut également corrélérer la morphologie cérébrale à la fonction cérébrale. Il est vrai que ce dernier pourrait davantage participer au management des déclinaisons motrices et cognitives relatives à l'atrophie des ganglions de la base si handicapantes pour le patient.

Pour conclure ce travail, nous pouvons déduire que malgré le nombre d'études sur le sujet, les mécanismes de dégénérescence et de récupération du cerveau après un AVC ne sont pas encore tous parfaitement compris. En effet, il est vrai que nous ne savons toujours pas sur quoi repose exactement la plasticité cérébrale au niveau cellulaire. Une meilleure connaissance de ce sujet aiderait au développement de traitements afin de cibler spécifiquement les patients souffrant d'un infarctus cérébral et surtout de leur proposer une thérapie individuelle. Grâce à ce travail, nous avons espoir que une fois cet obstacle levé la

morphométrie automatisée deviendra une puissante méthode de mesure et sera utilisés dans de nombreuses études cliniques avant de servir d'outils thérapeutiques dans plusieurs maladies touchant le cerveau.

---

## Bibliographie

- Abela, E., Missimer, J.H., Federspiel, A., Seiler, A., Hess, C.W., Sturzenegger, M., Wiest, R., Weder, B.J. (2015a) A Thalamic-Fronto-Parietal Structural Covariance Network Emerging in the Course of Recovery from Hand Paresis after Ischemic Stroke. *Front Neurol*, 6:211.
- Abela, E., Seiler, A., Missimer, J.H., Federspiel, A., Hess, C.W., Sturzenegger, M., Weder, B.J., Wiest, R. (2015b) Grey matter volumetric changes related to recovery from hand paresis after cortical sensorimotor stroke. *Brain Struct Funct*, 220:2533-50.
- Brodthmann, A., Pardoe, H., Li, Q., Lichter, R., Ostergaard, L., Cumming, T. (2012) Changes in regional brain volume three months after stroke. *J Neurol Sci*, 322:122-8.
- Dunet, V., Deverdun, J., Charroud, C., Le Bars, E., Molino, F., Menjot de Champfleury, S., Maury, F., Charif, M., Aygnac, X., Labauge, P., Castelnovo, G., Pinna, F., Bonafe, A., Geny, C., Menjot de Champfleury, N. (2017) MRI volumetric morphometry in vascular parkinsonism. *J Neurol*, 264:1511-1519.
- Haber, S.N., Calzavara, R. (2009) The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull*, 78:69-74.
- Hara, H., Harada, K., Sukamoto, T. (1993) Chronological atrophy after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*, 618:251-60.
- Jack, C.R., Jr., Bernstein, M.A., Fox, N.C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P.J., J, L.W., Ward, C., Dale, A.M., Felmlee, J.P., Gunter, J.L., Hill, D.L., Killiany, R., Schuff, N., Fox-Bosetti, S., Lin, C., Studholme, C., DeCarli, C.S., Krueger, G., Ward, H.A., Metzger, G.J., Scott, K.T., Mallozzi, R., Blezek, D., Levy, J., Debbs, J.P., Fleisher, A.S., Albert, M., Green, R., Bartzokis, G., Glover, G., Mugler, J., Weiner, M.W. (2008) The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging*, 27:685-91.
- Kamiya, K., Sato, N., Nakata, Y., Ito, K., Kimura, Y., Ota, M., Takahashi, A., Mori, H., Kunimatsu, A., Ohtomo, K. (2013) Postoperative transient reduced diffusion in the ipsilateral striatum and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34:524-32.
- Kruggel, F., Turner, J., Muftuler, L.T., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010) Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort. *Neuroimage*, 49:2123-33.
- Looi, J.C., Tatham, V., Kumar, R., Maller, J.J., Millard, E., Wen, W., Chen, X., Brodaty, H., Sachdev, P. (2009) Caudate nucleus volumes in stroke and vascular dementia. *Psychiatry Res*, 174:67-75.
- Lopes, M.A., Firbank, M.J., Widdrington, M., Blamire, A.M., Kalaria, R.N., O'Brien, J.T. (2012) Post-stroke dementia: the contribution of thalamus and basal ganglia changes. *Int Psychogeriatr*, 24:568-76.
- May, A., Gaser, C. (2006) Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol*, 19:407-11.
- Nakane, M., Tamura, A., Sasaki, Y., Teraoka, A. (2002) MRI of secondary changes in the thalamus following a cerebral infarct. *Neuroradiology*, 44:915-20.
- Ogawa, T., Yoshida, Y., Okudera, T., Noguchi, K., Kado, H., Uemura, K. (1997) Secondary thalamic degeneration after cerebral infarction in the middle cerebral artery distribution: evaluation with MR imaging. *Radiology*, 204:255-62.

- 
- Petersen, R.C., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Donohue, M.C., Gamst, A.C., Harvey, D.J., Jack, C.R., Jr., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Toga, A.W., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W. (2010) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, 74:201-9.
- Schmitter, D., Roche, A., Marechal, B., Ribes, D., Abdulkadir, A., Bach-Cuadra, M., Daducci, A., Granziera, C., Kloppel, S., Maeder, P., Meuli, R., Krueger, G., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015) An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 7:7-17.
- Tamura, A., Tahira, Y., Nagashima, H., Kirino, T., Gotoh, O., Hojo, S., Sano, K. (1991) Thalamic atrophy following cerebral infarction in the territory of the middle cerebral artery. *Stroke*, 22:615-8.
- Yanev, P., Seevinck, P.R., Rudrapatna, U.S., Bouts, M.J., van der Toorn, A., Gertz, K., Kronenberg, G., Endres, M., van Tilborg, G.A., Dijkhuizen, R.M. (2017) Magnetic resonance imaging of local and remote vascular remodelling after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37:2768-2779.
- Yang, M., Yang, Y.R., Li, H.J., Lu, X.S., Shi, Y.M., Liu, B., Chen, H.J., Teng, G.J., Chen, R., Herskovits, E.H. (2015) Combining diffusion tensor imaging and gray matter volumetry to investigate motor functioning in chronic stroke. *PLoS One*, 10:e0125038.
- Yassi, N., Malpas, C.B., Campbell, B.C., Moffat, B., Steward, C., Parsons, M.W., Desmond, P.M., Donnan, G.A., Davis, S.M., Bivard, A. (2015) Contralateral thalamic surface atrophy and functional disconnection 3 months after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 39:232-41.
- Zhang, J., Zhang, Y., Xing, S., Liang, Z., Zeng, J. (2012) Secondary neurodegeneration in remote regions after focal cerebral infarction: a new target for stroke management? *Stroke*, 43:1700-5.