



HAL
open science

Le volume ischémique initial en IRM de diffusion contribue-t-il à la prédiction du devenir cognitif et fonctionnel des patients, 6 mois après un infarctus cérébral

Emmanuel Wiener

► **To cite this version:**

Emmanuel Wiener. Le volume ischémique initial en IRM de diffusion contribue-t-il à la prédiction du devenir cognitif et fonctionnel des patients, 6 mois après un infarctus cérébral. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02129957

HAL Id: dumas-02129957

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02129957>

Submitted on 15 May 2019

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2018

Thèse n° 2018-149

**Le volume ischémique initial en IRM de diffusion contribue-t-il à la
prédiction du devenir cognitif et fonctionnel des patients, 6 mois après un
infarctus cérébral ?**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE NEUROLOGIE
Soutenue le 10 octobre 2018
par **Emmanuel WIENER**

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Madame le Docteur Chantal LAMY

Sous la direction de : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Avant toute chose, je tiens à remercier **l'ensemble des patients qui ont accepté de participer à l'étude GRECOgVasc**. Sans eux, ce travail, et bien d'autres avant lui, n'aurait pas pu voir le jour. Que notre gratitude s'exprime ici pleinement.

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse, et d'en présider le jury.

C'est un honneur d'avoir été votre interne. J'ai beaucoup appris à vos côtés. J'admire profondément votre érudition et vos qualités scientifiques.

Je vous remercie également pour le soutien que vous m'avez apporté dans mes différents projets, passés et à venir.

J'espère vivement que nous continuerons à travailler ensemble pendant de nombreuses années.

Soyez assurés, Monsieur, de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Je vous remercie également pour votre accessibilité et votre gentillesse, en toute circonstance.

Le dévouement dont vous faites preuve pour votre travail et pour les patients est exemplaire, et constitue un modèle.

Soyez certain, Monsieur, de toute ma considération

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Chef du Service Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

Pôle Autonomie

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de participer au jury de cette thèse.

Cela a été un plaisir d'être interne dans votre service pendant 6 mois.

Je tiens à vous remercier également pour votre accessibilité et votre bienveillance.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de toute ma considération.

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Praticien Hospitalier

Service de neurologie Vasculaire

Chère Dr Canaple,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Travailler à vos côtés a été réellement très enrichissant et gratifiant; vos connaissances et votre sens clinique m'ont aidé à progresser et à aimer encore davantage la spécialité neurovasculaire. Je trouve également admirables votre curiosité d'esprit et le calme dont vous faites preuve en toute circonstance.

Je tiens également à vous remercier pour votre soutien dans mes projets futurs. Je suis certain que j'aurai besoin de vos conseils et de votre expérience à l'avenir. J'espère que nous serons amenés à travailler ensemble pendant de nombreuses années.

Soyez certaine, chère Dr Canaple, de toute ma gratitude, et de ma vive sympathie.

Madame le Docteur Chantal LAMY

Praticien Hospitalier

Service de neurologie Vasculaire

Chère Dr Lamy,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Travailler avec vous a été remarquablement formateur ; vous avez toujours tenu à partager avec les internes vos connaissances, votre expérience, et votre passion pour la neurologie vasculaire. Par ailleurs, votre sens éthique, votre abnégation, et votre dévouement pour les patients sont exceptionnels, et sont une source d'inspiration.

Je ne doute pas que vos conseils et vos idées me seront utiles à l'avenir. J'espère que nous serons amenés à travailler longtemps ensemble.

Soyez assurée, chère Dr Lamy, de ma reconnaissance sincère, et de toute ma sympathie.

Je remercie l'ensemble de mes chefs de neurologie et des EFSN du CHU d'Amiens :

-Le docteur Audrey Arnoux : merci pour ta gentillesse (envers les patients, les familles...et les internes), ta bonne humeur, et ton professionnalisme.

-Le docteur Benjamin Remuhs : tu es un modèle d'intelligence, de patience, et de courtoisie.

-Le docteur Philippe Merle : j'admire ton érudition dans les domaines de la pathologie neuromusculaire et du système nerveux périphérique, et je te remercie pour le temps consacré à la formation des internes.

-Le docteur Bertille Perrin : merci pour ta disponibilité et ton esprit de compagnonnage

-Le docteur Latif Al Kehdr : votre bienveillance naturelle ne serait être oubliée.

-Le docteur Daniella Andriuta : tes qualités scientifiques et ton dynamisme sont précieux pour le service.

-Le docteur Jarbas Correa Lino : je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité.

-Le docteur Yassine Zouitina : merci d'avoir partagé avec les plus jeunes tes connaissances et ton sens clinique. Comme beaucoup, je regrette *très* sincèrement ton départ.

-Le docteur Mélissa Tir : j'admire profondément l'étendue de vos connaissances médicales et la finesse de votre expertise clinique. Par ailleurs, votre empathie et votre humanité envers les patients sont une source d'inspiration.

-Le docteur Mélanie Barbay : ton implication au service des patients est exemplaire

-Le docteur Simon Chen : ton dynamisme et ta bonne humeur sont réellement appréciables.

Je remercie l'équipe des neuropsychologues du CHU d'Amiens : Mesdames Martine Roussel, Sandrine Wannepain, Annie Routier, Virginie Tourbier, et Fanny Renard. Votre travail a été considérable et bien évidemment curial dans la cohorte GRECOgVasc.

Je remercie mes chefs du service de cardiologie du CHU d'Amiens : les professeurs Christophe Tribouilloy et Marcel Peltier, et les docteurs Jean-Paul Quere, Anfani Mirode, et Catherine Szymanski. J'espère que j'aurai l'opportunité d'approfondir les liens qui unissent nos deux belles spécialités.

Je remercie le Professeur Hugh Stephen Markus, qui m'avait supervisé durant mon année de Master 2. J'avais beaucoup appris à ses côtés.

Je remercie mes chefs du service de MPR et de neurologie du CH de Compiègne : les docteurs Sabine Pol, Richard Roos-Weil, Pierre-Yves Garcia, Manu Sucevenu, et Mélanie

Flament, ainsi que Dalila. Je garde un très bon souvenir de mon semestre dans cette belle ville de Compiègne.

Je remercie mes collègues internes de neurologie : Fouzia, Ines, Younes, Yacine, Alexandre L, Alexandre P, Mathilde, Yann, Mélodie, Elisa, William, Mickael, Carole, et Jeanne.

Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Je tiens à vous exprimer ici ma sympathie et ma considération.

Enfin, sur un plan plus personnel, je remercie l'ensemble de ma famille et mes amis.

Mes parents, qui m'ont encouragé et soutenu, malgré mes exigences parfois *légèrement* capricieuses et mes humeurs *quelque peu* changeantes... Tel l'or enfoui sous la roche, l'amour filial, inapparent à la surface, n'en est pas moins un trésor précieux et éternel.

Je repense aussi à une phrase fort à propos de Stendhal : « un fils est un créancier donné par la nature » ...

Mes deux grand-mères, qui occupent une place importante et très spéciale dans mon cœur.

Ma sœur, mon beau-frère, et mon neveu, que j'aime tous trois de tout mon cœur.

Mes tantes, mes oncles, mes cousines et cousins.

Mes amis de Paris et ceux de Cambridge, notamment Anna, Jonathan, Jessica, et Nicholas.

ROMA NON UNO DIE AEDIFICATA EST...

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
ABSTRACT	2
I) INTRODUCTION	3
II) METHODES	6
1) Population.....	6
2) Données cliniques de phase aigüe.....	6
3) Données cliniques à 6 mois.....	6
4) Données radiologiques et traitements des images.....	7
5) Variables étudiées, critères de jugement, et analyses statistiques.....	8
III) RESULTATS	9
1) Caractéristiques de la population.....	9
2) Critère de jugement principal = score cognitif global à 6 mois.....	12
3) Analyses par domaine cognitif.....	12
4) Devenir fonctionnel à 6 mois.....	14
IV) DISCUSSION	15
ANNEXE 1 : association entre le volume ischémique en diffusion et le devenir fonctionnel des patients après un infarctus cérébral ; revue bibliographique.....	19
ANNEXE 2 : critères d'inclusion et d'exclusion de la cohorte GRECogVasc.....	25
ANNEXE 3 : recrutement des témoins (population de contrôle).....	26
ANNEXE 4 : batterie cognitive réalisée à 6 mois dans la cohorte GRECogVASC.....	27
ANNEXE 5 : analyses bivariées relatives aux critères de jugement secondaires.....	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31

RESUME

Contexte et objectif : la valeur pronostique intrinsèque du volume ischémique en IRM de diffusion (VD), à la phase aigüe des infarctus cérébraux (IC), reste incertaine. L'objectif de notre étude était l'étude de la relation entre le VD et le devenir cognitif et fonctionnel des patients après un IC.

Méthodes : tous les patients de la cohorte GRECogVASC (NCT01339195) ayant bénéficié d'une IRM cérébrale à la phase aigüe d'un IC furent inclus dans notre étude. Le VD fut calculé avec le logiciel MIPAV[®]. Notre critère de jugement principal était le score Z du score cognitif global évalué à 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient, d'une part, les scores Z par domaine cognitif (rapidité, fonctions exécutives, fonctions visuo-constructives, langage, et mémoire), et d'autre part, le score de Rankin à 6 mois. Les variables significatives en analyses bivariées furent intégrées dans des modèles de régression multivariées (régressions linéaires pour les scores cognitifs, et régression ordinale pour le score de Rankin).

Résultats : 296 patients furent inclus dans notre étude (182 hommes ; âge moyen = $63,6 \pm 10,5$ ans ; score NIHSS initial moyen = $4,6 \pm 5,0$; VD moyen = $9,8 \pm 21,3$ ml). Le VD était indépendamment associé au score cognitif global à 6 mois ($R^2 = 0,014$; $p = 0,029$), de même que le score NIHSS initial ($R^2 = 0,108$; $p < 0,001$), le score *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE ; $R^2 = 0,040$; $p < 0,001$), la présence d'une hypertension artérielle ($R^2 = 0,027$; $p = 0,003$), et l'âge ($R^2 = 0,014$; $p = 0,030$). Le VD était également indépendamment associé aux scores de rapidité ($R^2 = 0,022$; $p = 0,007$), des fonctions visuo-constructives ($R^2 = 0,090$; $p < 0,001$), et de langage ($R^2 = 0,015$; $p = 0,031$), mais pas aux scores des fonctions exécutives ni mnésiques. Le VD était indépendamment associé au score ordinal de Rankin à 6 mois (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1,018; [1,005-1,030]; $p = 0,006$).

Conclusion : A notre connaissance, il s'agit du premier travail ayant démontré une association indépendante entre le VD et le devenir cognitif multi-domaines post-IC. Notre étude suggère par ailleurs un effet différentiel du VD selon le domaine cognitif considéré.

ABSTRACT

Background and aim: Diffusion-weighted imaging (DWI) volume intrinsic prognostic value in acute ischemic stroke remains uncertain. Our aim was to analyse the association between DWI volume and post-stroke cognitive and functional outcomes.

Methods: ischemic stroke patients from the GRECOgVasc cohort (NCT01339195) who had undergone acute MRI were included in our study. DWI volume was determined, using MIPAV[®] software. Our primary endpoint was the 6 month global cognitive Z-score. Secondary endpoints were the Z-scores for each cognitive function (speed, executive functions, visuo-constructive functions, speech, and memory), and the 6 month modified Rankin scale (mRS). Significant variables in bivariate analyses were integrated in multivariate regression models (linear regressions for cognitive scores, ordinal regression for mRS).

Results: 296 patients were included (182 men; mean age = 63.6 ± 10.55 years; mean baseline NIHSS score = 4.6 ± 5.0 ; mean DWI volume = 9.8 ± 21.3 ml). DWI volume was independently associated with 6 month global cognitive Z-score ($R^2 = 0.014$; $p = 0.029$), as well as baseline NIHSS score ($R^2 = 0.108$; $p < 0.001$), the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly score (IQCODE; $R^2 = 0.040$; $p < 0,001$), hypertension ($R^2 = 0.027$; $p = 0.003$), and age ($R^2 = 0.014$; $p = 0.030$). DWI volume was also independently associated with speed ($R^2 = 0.022$; $p = 0.007$), visuo-constructive ($R^2 = 0.090$; $p < 0.001$), and speech ($R^2 = 0.015$; $p = 0.031$) Z-scores, but neither with executive function nor memory Z-scores. DWI volume was independently associated with 6 month ordinal mRS (adjusted OR per 1 ml increase = 1.018; [1.005-1.030]; $p = 0.006$)

Conclusion: to our knowledge, this is the first study to demonstrate an independent association between DWI volume and post-stroke multimodal cognitive outcome. Our study also suggests a differential influence of DWI volume on each cognitive domain.

Le volume ischémique initial en IRM de diffusion contribue-t-il à la prédiction du devenir cognitif et fonctionnel des patients, 6 mois un infarctus cérébral ?

I) INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un problème majeur de santé publique. En France, on dénombre plus de 100000 AVC chaque année, dont plus de 80000 AVC ischémiques constitués (1). Ils figurent parmi les premières causes de mortalité et de handicap moteur et cognitif en France et dans le monde (2) (3).

De nombreux travaux ont tenté de déterminer les facteurs pronostiques à la phase aigüe des AVC. Les travaux se sont d'abord intéressés aux facteurs pronostiques cliniques ; parmi ceux-ci, le score *National Institute of Health Stroke Scale* [NIHSS (4)], élaboré en 1989, est depuis longtemps reconnu comme un facteur pronostique majeur (5). Parmi les données radiologiques de phase aigüe, la taille de la lésion est rapidement apparue comme un potentiel marqueur de sévérité. C'est dans cet esprit que fut élaboré et validé le score scannographique *Alberta Stroke Program Early CT score* [ASPECT (6)]. Ce score a par la suite été appliqué en IRM de diffusion. Néanmoins, le score ASPECT présente certaines limites : son utilisation limitée aux AVC sylviens, son caractère semi-quantitatif, sa reproductibilité inter-observateur modérée (7), et la difficulté d'interprétation des scores intermédiaires (8). Ces limites, ainsi que le développement de logiciels de calculs volumétriques automatiques, ont conduit les auteurs à examiner la valeur pronostique du volume ischémique en IRM de diffusion à la phase aigüe des AVC. Une problématique est alors apparue, et persiste depuis : puisque le score NIHSS est associé à la fois au volume ischémique en diffusion (9), et au pronostic fonctionnel (5), le volume de diffusion constitue-t-il un facteur pronostique indépendant? Nous avons relevé dans la littérature une quinzaine d'études ayant examiné cette question, en intégrant dans des modèles multivariés de régression, à la fois des données cliniques tel que le score NIHSS, et des données volumétriques. Cette revue bibliographique est présentée sous forme de tableau dans [l'annexe n°1](#). Il a ainsi été montré une association indépendante entre le volume ischémique en diffusion et l'indice de Barthel dichotomisé (10) (11), le score de Rankin dichotomisé (11-14), et le score ordinal de Rankin (15). Des résultats similaires ont été établis dans des cohortes de patients thrombolysés (16-18), et thrombectomisés (19-24).

Au terme de cette revue de la littérature, trois questions subsistent. Premièrement, quelle est la contribution relative du volume de diffusion sur le pronostic fonctionnel par rapport aux autres variables, notamment le NIHSS ? Significativité statistique et pertinence clinique

doivent en effet être dissociées. Si tous les travaux mentionnés ci-dessus ont trouvé une association indépendante entre le volume de diffusion et le devenir fonctionnel, moins nombreux sont ceux qui se sont penchés sur la question du poids relatif de ce facteur. Deuxièmement, le volume de diffusion améliore-t-il la prédiction globale du devenir fonctionnel ? Autrement dit, les modèles incluant le volume de diffusion sont-ils significativement plus performants que ceux n'intégrant pas cette variable ? Nous pouvons citer ici le travail de Jonhston *et al.* (25), incluant 382 patients. Les auteurs ont comparé les aires sous les courbes (*Areas Under the Curves*, AUCs) de plusieurs modèles multivariés, pour la prédiction d'un pronostic fonctionnel défavorable ou d'un excellent pronostic. Au total, 12 modèles furent étudiés, dont 6 intégrant le volume de diffusion. Cinq des six modèles incluant le volume de diffusion présentaient une $AUC > 0.8$, contre un seul des six modèles ne l'incluant pas. Les AUCs des modèles intégrant le volume de diffusion étaient toutes significativement plus élevées que celles des autres modèles. Les mêmes analyses sur une cohorte de validation de 266 patients conduisaient à des résultats très proches. Les auteurs concluaient néanmoins que, malgré la significativité statistique, l'ampleur de l'amélioration prédictive par l'intégration du volume de diffusion était faible, et finalement cliniquement peu pertinente. D'autres études seraient donc nécessaires pour confirmer ce résultat. Troisièmement, quels sont les facteurs modulant la relation entre volume ischémique et pronostic fonctionnel ? Et notamment comment la topographie interagit-elle avec le volume ischémique pour conduire à un pronostic plus sévère ou moins sévère ? Si de nombreuses études se sont intéressées aux topographies lésionnelles associées à un pronostic fonctionnel défavorable, moins nombreuses sont celles qui ont intégré simultanément des données volumétriques quantitatives et des données topographiques précises. Dans l'étude de Timpone *et al.* (26), la présence d'un infarctus intéressant plus de 50% du ruban insulaire était associée à un pronostic fonctionnel défavorable, indépendamment, notamment, du score NIHSS et d'un volume ischémique en diffusion de plus de 70 ml. L'étude de Wu *et al.* (14) a étudié le devenir fonctionnel post-AVC de 490 sujets. L'objectif de l'étude était de déterminer les localisations topographiques indépendamment associées à un pronostic fonctionnel défavorable. Une méthodologie *Voxel-Based Lesion Symptom Mapping* (VLSM) fut employée. Dans un modèle de régression où le volume de diffusion, l'âge, et le sexe étaient intégrés comme covariables, les localisations topographiques indépendamment associées à un pronostic péjoratif étaient toutes situées à gauche ; il s'agissait essentiellement des lésions ischémiques de la substance blanche (corona radiata, capsules interne et externe, faisceau longitudinal supérieur, faisceau unciné). Le

volume total des localisations topographiques significatives était de 4.1 cc. Cette étude très intéressante présente néanmoins deux limites : l'inclusion quasi-exclusive d'AVC du territoire sylvien, et l'absence d'intégration du score NIHSS dans les modèles de régression. D'autres travaux sont donc nécessaires pour définir les relations entre sévérité clinique, volume ischémique, topographie lésionnelle, et pronostic fonctionnel.

Par ailleurs, les troubles cognitifs sont de plus en plus reconnus comme un facteur important du pronostic global des patients. Les troubles cognitifs sont fréquents : dans un récent travail (27), leur prévalence moyenne était estimée à près de 50% (39% pour les troubles cognitifs mineurs et 10% pour les syndromes démentiels). Cette prévalence était proche de celle calculée dans une récente méta-analyse (28). Néanmoins, l'association entre le volume ischémique en diffusion et le devenir cognitif des patients a très peu été étudiée. L'étude de Sivakumar *et al* (29), portant sur 91 patients présentant un infarctus mineur (définis par un score NIHSS < 4), n'a pas trouvé d'association bivariée significative entre le volume de diffusion et le score du *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) à 3 mois ($\beta = -0,163 [-2,243 ; 0,334]$; $p = 0,14$). Néanmoins, le MOCA ne constitue qu'un test de repérage, dont on connaît les limites (30) (31). Mandzia *et al.* (32) ont étudié les fonctions exécutives, mnésiques et la rapidité d'action 3 mois après un accident ischémique transitoire ou un infarctus mineur (défini par un NIHSS < 4). Sur 92 patients inclus, 59 présentaient une IRM de diffusion positive. Le volume de diffusion était associé au score de rapidité ($r = -0,28 [-0,50 ; -0,03]$; $p = 0,03$), mais pas au score exécutif ($r = -0,13 [-0,37 ; 0,13]$; $p = 0,34$), ni au score mnésique ($\beta = -0,10 [-0,34 ; 0,16]$; $p = 0,46$). Les conclusions de ce travail intéressant restent cependant limitées par la sélection des patients étudiés (infarctus mineurs), la taille de la population, et l'absence d'ajustement statistique multivarié.

De nouveaux travaux sont donc nécessaires pour déterminer si le volume ischémique constitue ou non un facteur indépendamment associé au devenir cognitif post-AVC.

L'objectif principal de notre travail était de déterminer si le volume de diffusion à la phase aigüe des infarctus cérébraux, constitue ou non un facteur prédictif indépendant du devenir cognitif global à 6 mois. **Les objectifs secondaires** étaient d'une part, l'étude des variables indépendamment associés aux différents domaines cognitifs évalués à 6 mois, et d'autre part, l'étude de la relation entre le volume de diffusion et le devenir fonctionnel global estimé par le score de Ranki à 6 mois.

II) METHODES

1) Population

Parmi les 404 patients de la cohorte GRECogVASC (NCT01339195) (33) (27), nous avons inclus tous ceux présentant un infarctus cérébral exploré en phase aigüe par une IRM au CHU Amiens. Deux-cents quatre-vingts seize patients ont ainsi été inclus. Les critères d'inclusion et d'exclusion de la cohorte GRECogVASC ont été détaillés dans une récente publication (27) et sont récapitulés dans l'annexe n° 2. Nous rappellerons simplement que les patients inclus étaient âgés de 40 à 80 ans, et ne présentaient pas de comorbidités significatives neurologiques, psychiatriques, ou générales, pouvant retentir sur le pronostic fonctionnel et cognitif. Un consentement libre et éclairé était naturellement requis. L'étude GRECogVasc avait reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II du 17/08/2010.

Une population contrôle a été utilisée pour déterminer les Z-scores des différentes évaluations cognitives, après ajustement sur l'âge et le niveau scolaire. Les critères d'inclusion et les caractéristiques de ces 1003 sujets contrôles sont présentés dans l'annexe n°3.

2) Données cliniques de phase aigue

Les données cliniques suivantes ont été consignées : facteurs **démographiques**, **comorbidités**, facteurs de risque **vasculaires** [selon le protocole de notre unité neurovasculaire (34)], **traitements** au domicile, score de **Rankin** modifié pré-AVC (35), score *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* [**IQCODE** (36)], score **NIHSS** à l'admission, traitements de **reperfusion** (thrombolyse intraveineuse et/ou thrombectomie mécanique), **complications générales ou neurologiques** survenues durant la phase aigüe (état de choc, nécessité d'un séjour en réanimation, intubation, syndrome confusionnel, épilepsie, infection, antibiothérapie, troubles vésico-sphinctériens, pose d'une sonde urinaire, pose d'une sonde nasogastrique).

3) Données cliniques à 6 mois

Une consultation de neurologie était programmée à 6 ± 1 mois. Les données cliniques suivantes étaient recueillies : événements intercurrents, score NIHSS, score de Rankin modifié [évalué par un entretien structurée (35)] scores des *Instrumental Activities of Daily Living* [IADL (37)], classification étiologique ASCOD (38).

La classification d'Oxford (39) a également été utilisée et distinguait les infarctus étendus de la circulation antérieure (*Total Anterior Circulation Infarcts* ; TACI) ; les infarctus partiels de la circulation antérieure (*Partial Anterior Circulation Infarcts* ; PACI) ; les infarctus lacunaires (*Lacunar Infarcts* ; LACI) ; et les infarctus de la circulation postérieure (*Posterior Circulation Infarcts* ; POCI).

Un bilan cognitif exhaustif était également réalisé à 6 mois, basé sur l'adaptation française (40) de la batterie d'Harmonisation des Standards (41). Les tests inclus dans cette batterie sont rappelés dans **l'annexe n°4**. Cinq domaines cognitifs étaient étudiés : rapidité d'action, fonctions exécutives, fonctions visuo-constructives et visuo-spatiales, mémoire à long terme, et langage. A partir de notre population témoin, les scores Z ajustés selon l'âge et le niveau d'éducation ont été calculés pour chaque domaine cognitif. Le devenir cognitif global des patients était évalué par le score cognitif global optimisé, intégrant les scores des fonctions exécutives, langagières, et de la rapidité d'action. Il a en effet été récemment démontré que ce score discrimine le mieux les difficultés cognitives post-AVC (27).

Enfin, la sphère psycho-thymique était explorée par les questionnaires suivants : l'échelle CES-D (Epidemiologic Studies Depression Scale) (42) pour la dépression ; et le score de Goldberg (43) pour l'anxiété.

4) Données radiologiques et traitements des images

Les IRM de phase aiguë avaient été réalisées sur des appareils de la marque General Electric avec un champ à 3 Tesla pour 268 patients et 1.5 Tesla pour les 28 patients restant.

Le protocole d'acquisition comportait des séquences de diffusion, coefficient apparent de diffusion (ADC), Flair, T2*, et 3D-TOF, parfois complété d'une séquence d'ARM des troncs supra-aortiques.

Les délais entre la réalisation de IRM et le début des symptômes (et l'heure d'arrivée au CHU) étaient consignés.

L'analyse visuelle des IRM cérébrales comportait la recherche de lésions ischémiques récentes en diffusion, de lésions hémorragiques récentes ou anciennes en T2*, de séquelles ischémiques anciennes et d'anomalies de la substance blanche (gradées selon le score de Fazekas) en Flair. Les séquences artérielles intracrâniennes et cervicales étaient également examinées.

L'analyse de la séquence de diffusion retenait comme hyperintensité significative toutes les images franchement hyperintenses, visibles sur au moins 2 coupes adjacentes. Pour les images qui ne correspondaient pas à ce critère, et d'une manière générale, pour toutes les images

douteuses, seules celles qui étaient associées à une diminution d'ADC à l'examen visuel (sans que l'on ne mesure ni définisse un seuil d'ADC pathologique) étaient retenues. Une anomalie en diffusion était considérée comme unique en cas de coalescence des zones en hypersignal sur au moins une coupe. Dans le cas inverse, le caractère multifocal était retenu. Nous avons également analysé la topographie (supra ou infra-tentorielle) et la latéralité (droite, gauche, ou bilatérale) des lésions ischémiques en diffusion.

Nous avons calculé les volumes ischémiques aigus à partir de la séquence de diffusion, grâce au logiciel Medical Imaging Process And Visualization [MIPAV® (44)]. Ce logiciel calculait le volume ischémique à partir d'une segmentation lésionnelle semi-automatique coupe par coupe.

Par ailleurs, une analyse VLSM (45) est actuellement en cours. Ces données topographiques voxélisées seront secondairement intégrées à notre travail.

Enfin, il faut noter que le protocole GRECogVASC comportait systématiquement une IRM de contrôle à 6 mois. Nous ne détaillerons pas ici le protocole de cette IRM, car les données relatives à cette imagerie n'ont pas été exploitées pour la présente étude.

5) Variables étudiées, critères de jugement, et analyses statistiques

Le critère de jugement principal était le score Z du score cognitif global optimisé à 6 mois (variable continue).

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : (1) les scores Z des 5 domaines cognitifs (rapidité d'action, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives, mémoire à long terme, et langage) évalués à 6 mois (variables continues) ; (2) le score ordinal de Rankin modifié estimé à 6 mois.

Les variables explicatives incluait les données de phase aigüe suivantes : âge (variable continue) , sexe, Rankin pré-AVC (variable ordinale), hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, diabète, tabagisme, éthyliste chronique, fibrillation auriculaire connue, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, broncho-pneumopathie chronique obstructive, apnée du sommeil, antécédent clinique d'AVC, migraine , score IQcode (variable continue), antécédent de dépression, score NIHSS à l'admission (variable continue), traitement par thrombolyse intraveineuse, traitement par thrombectomie, complication survenues durant la phase aigüe, volume ischémique en diffusion (variable continue), AVC multifocal, séquelle radiologique d'un AVC ancien, composante hémorragique, topographie (supra ou sous-tentorielle), latéralité (droite, gauche, ou bilatérale), et classification d'Oxford (TACI, PACI, LACI, POCI).

La première étape de l'analyse statistique reposait sur des analyses bivariées, avec des corrélations de Pearson (associations entre variables continues), tests t de Student (associations entre variables continues et binaires), corrélations de Spearman (associations entre variables continues et ordinales), et tests de Mann-Whitney (associations entre variables binaires et ordinales).

Dans un deuxième temps, les variables explicatives associées à une valeur de $p \leq 0,05$ dans les analyses bivariées, ont été soumises à des analyses de régression multivariée. L'analyse des facteurs associés aux différents scores cognitifs (score cognitif global et scores par domaine cognitif) reposait sur une série de régressions linéaires avec sélection factorielle pas à pas. Une régression ordinale a été utilisée pour l'étude de devenir fonctionnel.

Des analyses en *bootstrap* (1000 tests) ont été effectuées sur notre critère de jugement principal, afin de vérifier la robustesse de notre modèle de régression linéaire final.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS. Le risque alpha était fixé à 5% pour l'ensemble de nos analyses bivariées et multivariées

III) RESULTATS

1) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques cliniques et radiologiques des 296 patients sont présentées dans le **tableau 1**, ci-dessous.

Tableau 1 : caractéristiques de la population (N = 296)

Caractéristiques démographiques, comorbidités, et facteurs de risque vasculaires	
Age ; moyenne (\pm DS); années	63,60 (\pm 10,48)
Sexe masculin ; N (%)	182 (61,5)
Rankin pré-morbide ; N (%)	0 = 241 (81,4) ; 1 = 33 (11,1) ; 2 = 12 (4,1) ; 3 = 10 (3,4)
HTA ; N (%)	172 (58,1)
Dyslipidémie ; N (%)	127 (42,9)
Diabète ; N (%)	64 (24,4)
Tabagisme actif-sevré-total ; N (%)	72-56-128 (24,3-18,9-43,2)
Ethylisme chronique actif-sevré-total ; N (%)	14-10-24 (4,7-3,4-8,1)

Fibrillation auriculaire connue ; N (%)	33 (11,1)
Infarctus du myocarde ; N (%)	24 (8,1)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; N (%)	14 (4,7)
Broncho-pneumopathie chronique obstructive; N (%)	6 (2)
Antécédent clinique d'AVC ; N (%)	21 (7,1) [16 ischémies – 5 hémorragies]
Apnée du sommeil; N (%)	11 (3,7)
Migraine ; N (%)	18 (6,1) [13 sans aura – 5 avec auras]
Score IQcode ; moyenne (\pm DS)	48,70 (\pm 2,28)
Antécédent de dépression ; N (%)	16 (5,4)
Caractéristiques cliniques de l'AVC en phase aiguë	
Score NIHSS à l'admission ; moyenne (\pm DS)	4 ,56 (\pm 4,98)
Thrombolyse IV ; N (%)	47 (15,9)
Thrombectomie mécanique ; N (%)	5 (1,7)
Complications générales ou neurologiques survenues durant la phase aiguë ; N (%)	78 (26,4)
Données cliniques à 6 mois	
Z-score du score cognitif global optimisé; moyenne (\pm DS)	-1,21 (\pm 1,26)
Z-scores des 5 domaines cognitifs ; moyennes (\pm DS)	* Vitesse : -1,33 (\pm 1,42) * Fonctions exécutives : -1,33 (\pm 1,35) * Fonctions visuo-constructives : -0,49 (\pm 1,60) * Mémoire : -0,51 (\pm 1,37) * Langage : -0,94 (\pm 1,55)
Rankin modifié à 6 mois ; N (%)	0 = 67 (22,6); 1 = 71 (24,0) ; 2 = 61 (20,6) ; 3 = 78 (26,4) ; 4 = 19 (6,4) ; 5-6 = 0 (0)
Classification étiologique ASCOD ; N (%)	* Etiologie artérielle athéromateuse: 40 (13,5) A1 = 35 (11,8) ; A2 = 5 (1,7) * Etiologie micro-angiopathique profonde: 46 (15,5) S1 = 27 (9,1) ; S2 = 19 (6,4)

	<p>*Etiologie cardiaque: 105 (35,5) C1 = 74 (25) ; C2 = 31 (10,5)</p> <p>*Autres causes: 3 (1)</p> <p>*Dissection: 9 (3)</p> <p>*Plusieurs causes possibles : 12 (4,1) A1-C1 = 3 (1) ; S1-C1 = 1 (0,3) A2-S2 = 3 (1) ; A2-C2 = 3 (1) ; S2-C2 = 2 (0,7)</p> <p>*Pas de cause retrouvée : 81 (27,4)</p>
Classification d'Oxford ; N (%)	PACI : 174 (58,8) ; TACI : 6 (2) ; LACI : 32 (10,8) ; POCI : 92 (31,1)
Données radiologiques (IRM de phase aigüe)	
Délai entre le début des symptômes et la réalisation de l'IRM ; médiane (EIQ); heures	
*Ensemble des patients (N = 296)	59 (29,3-106)
*Heure de début des symptômes connu N = 178).....	44,7 (15,4-79,7)
*Heure de début de symptômes estimée (N = 118).....	90,2 (45,7-135,7)
Volume ischémique total en diffusion ; moyenne (\pm DS); centimètres cubes	9,79 (\pm 21,33)
AVC multifocal ; N (%)	50 (16,9)
Séquelle radiologique d'un AVC ancien ; N (%)	54 (18,2)
Composante hémorragique sur l'IRM initiale ; N (%)	37 (12,5)
Topographie et latéralité ; N (%)	<p>*Fosse postérieure : 89 (30,1)</p> <p>*Fosse postérieure exclusivement : 45 (15,2)</p> <p>*Hémisphère gauche : 112 (37,8)</p> <p>*Hémisphère droit : 107 (36,1)</p> <p>*Bi-hémisphérique : 32 (10,8)</p>

DS = déviation-standard ; **EIQ** = écart interquartile.

Le volume ischémique en diffusion était corrélé avec le **NIHSS initial** ($r = 0,44$; $p < 0,001$). En revanche, **le volume ischémique** ne différait pas ($p = 0,198$) selon que **l'heure de début des symptômes** était connu ($10,40 \pm 24,13 \text{ cm}^3$) ou non ($8,87 \pm 16,30 \text{ cm}^3$), et il n'était pas corrélé avec le **délai de réalisation de l'IRM** ($r = -0,027$; $p = 0,6$).

2) Critère de jugement principal = score cognitif global à 6 mois

En analyse bivariée, le score cognitif global optimisé à 6 mois était associé aux variables suivantes : l'âge ($p < 0,001$), l'HTA ($p = 0,001$), le diabète ($p = 0,022$), le tabagisme actif ($p = 0,012$), un antécédent d'infarctus du myocarde ($p = 0,020$), la migraine ($p = 0,001$), le score IQcode ($p < 0,001$), le score NIHSS initial ($p < 0,001$), la survenue de complications de phase aigüe ($p < 0,001$), le volume de diffusion ($p < 0,001$), et la présence d'une séquelle radiologique d'AVC ancien ($p = 0,012$).

Ces facteurs ont été soumis à une régression linéaire avec sélection factorielle pas à pas.

Le score cognitif global était **indépendamment** associé aux facteurs suivants (énumération par ordre décroissant de R^2): **le score NIHSS initial** ($R^2 = 0,108$: $p < 0,001$; coefficient β standardisé = $-0,252$) ; **le score IQcode** ($R^2 = 0,040$: $p < 0,001$; $\beta = -0,164$) ; la présence d'une **HTA** ($R^2 = 0,027$: $p = 0,003$; $\beta = -0,127$); **l'âge** ($R^2 = 0,014$: $p = 0,030$; $\beta = -0,129$) ; et **le volume ischémique initial en diffusion** ($R^2 = 0,014$: $p = 0,029$; $\beta = -0,134$) [R^2 globale du modèle = $0,203$; $p < 0,001$].

Les analyses en bootstrap (avec 1000 tests) montrèrent que les 5 facteurs sélectionnés par l'analyse de régression ci-dessus restaient significatifs dans plus de 50% des cas, ce qui témoignait de la robustesse du modèle.

3) Analyse par domaine cognitif

Les résultats des analyses bivariées sont présentés dans **l'annexe n°5**. Les modèles de régression linéaires finaux sont présentés dans le **tableau 2**. **Le score NIHSS** et le **score IQcode** étaient indépendamment associés aux 5 domaines cognitifs, et **l'âge** à 3 d'entre eux (rapidité, fonctions exécutives, et fonctions visuo-constructives et spatiales). **Le volume de diffusion** était indépendamment associé aux scores de rapidité, des fonctions visuo-constructives et de langage, mais pas aux scores des fonctions exécutives ni mnésiques.

Tableau 2 : résultats des régressions linéaires pour chaque domaine cognitif ; les variables sont classées par ordre décroissant de R^2 . Les coefficients β sont standardisés.

	Rapidité	Fonctions exécutives	Fonctions visuo-constructives et spatiales	Mémoire	Langage
	R^2 globale = 0,210 ($p < 0,001$)	R^2 globale = 0,150 ($p < 0,001$)	R^2 globale = 0,167 ($p < 0,001$)	R^2 globale = 0,075 ($p < 0,001$)	R^2 globale = 0,129 ($p < 0,001$)
1^e facteur	NIHSS $R^2 = 0,115$ $p < 0,001$ $\beta = -0,234$	NIHSS $R^2 = 0,081$ $p < 0,001$ $\beta = -0,257$	Volume de diffusion $R^2 = 0,090$ $p < 0,001$ $\beta = -0,235$	NIHSS $R^2 = 0,050$ $p < 0,001$ $\beta = -0,215$	NIHSS $R^2 = 0,064$ $p < 0,001$ $\beta = -0,195$
2^e facteur	Age $R^2 = 0,033$ $P = 0,001$ $\beta = -0,147$	Age $R^2 = 0,037$ $P = 0,001$ $\beta = -0,172$	Age $R^2 = 0,041$ $p < 0,001$ $\beta = -0,166$	IQcode $R^2 = 0,025$ $p = 0,007$ $\beta = -0,158$	Séquelle radiologique $R^2 = 0,031$ $p = 0,002$ $\beta = -0,161$
3^e facteur	IQcode $R^2 = 0,023$ $p = 0,007$ $\beta = -0,158$	Dépression $R^2 = 0,018$ $p = 0,017$ $\beta = -0,140$	IQcode $R^2 = 0,020$ $p = 0,012$ $\beta = -0,137$	-	IQcode $R^2 = 0,019$ $p = 0,016$ $\beta = -0,144$

4^e facteur	Volume de diffusion R ² = 0,022 p = 0,007 β = -0,170	IQcode R ² = 0,013 p = 0,040 β = -0,116	NIHSS R ² = 0,016 p = 0,026 β = -0,145	-	Volume de diffusion R ² = 0,015 p = 0,031 β = -0,136
5^e facteur	Antécédent d'AVC ischémique R ² = 0,017 p = 0,016 β = -0,134	-	-	-	-

4) Devenir fonctionnel à 6 mois

En régression ordinale, les facteurs **indépendamment** associés au score de Rankin étaient les suivants : **le score NIHSS initial** (OR ajusté pour 1 point supplémentaire = 1,138 ; [IC95% 1,071-1,207] ; p < 0,001) ; **le volume de diffusion** (OR ajusté pour 1 centimètre cube supplémentaire = 1,018 ; [1,005-1,030] ; p = 0,006) ; **le score de Rankin pré-AVC** (OR ajusté = 3,10 ; [2,18-4,42] ; p < 0,001) ; et **la présence de complications de phase aigüe** (OR ajusté = 2,08 ; [1,14-3,77] ; p = 0,016). Ce modèle présentait un R² de Nagelkerke à 0,354.

IV) DISCUSSION

Nous avons donc retrouvé une association indépendante entre le volume ischémique en IRM de diffusion, mesuré à la phase aigüe d'un infarctus cérébral, et le score cognitif global évalué à 6 mois. Les autres variables indépendamment associées au score cognitif global étaient le score NIHSS initial, le score IQcode, la présence d'une HTA, et l'âge. A notre connaissance, il s'agit du premier travail ayant démontré, en analyse multivariée, l'association indépendante entre le volume ischémique et le devenir cognitif multi-domaines post-AVC. Les associations indépendantes significatives entre le score NIHSS, l'état cognitif pré-AVC évalué par le score IQCODE, l'âge, l'hypertension, et le devenir cognitif sont concordantes avec la littérature (45-60).

La question du poids relatif du facteur volumétrique a également été étudiée. Le score NIHSS était très clairement la variable déterminante du pronostic cognitif des patients. Comme nous l'avons dit, le volume de diffusion était indépendamment associé à notre critère de jugement principal, mais la contribution relative de ce facteur semblait être modeste, comparativement au score NIHSS. En effet, la valeur du coefficient de détermination R^2 associée au volume n'était que de 0.014, presque 8 fois moins que pour le NIHSS (0.108). Le coefficient standardisé Béta associé au volume était de -0,134, contre presque le double (-0,252) pour le NIHSS.

L'analyse par domaine cognitif a montré une association indépendante entre le volume de diffusion et les scores de rapidité, de langage, et des fonctions visuo-constructives. En revanche, il n'était pas retrouvé d'association indépendante entre le volume ischémique et les scores des fonctions exécutives et mnésiques. Le score NIHSS et le score IQcode étaient indépendamment associés à chacun des domaines cognitifs, et l'âge à 3 d'entre eux (rapidité, fonctions exécutives, et fonctions visuo-constructives).

La contribution relative du volume ischémique sur les scores de rapidité et de langage semblait toutefois être limitée (quoique statistiquement significative), les valeurs de R^2 (et β standardisés) associées au volume ischémique étant nettement inférieures à celles associées au score NIHSS [0,022 (-0,170) versus 0,115 (-0,234) pour la rapidité; 0,015 (-0,136) versus 0,064 (-0,195) pour le langage]. En revanche, le volume de diffusion semblait peser plus lourdement sur le score des fonctions visuo-constructives, puisque nous observions ici un R^2 à 0,090 ($\beta = -0,235$), versus 0,016 ($\beta = -0,145$) pour le NIHSS. Une possible explication est que le score NIHSS n'explore pas ces fonctions, contrairement à la fonction langagière.

Ces analyses domaine par domaine semblent conforter l'hypothèse d'un effet différentiel du volume ischémique selon le domaine cognitif, au même titre que les résultats bivariés et non ajustés de Mandzia *et.al* (32). Nous pourrions émettre l'hypothèse que selon la fonction cognitive considérée, la topographie ou bien la taille de la lésion sera plus ou moins déterminante. Schématiquement, on pourrait s'attendre à ce que les fonctions qui dépendent fortement de la qualité des réseaux d'interconnexions entre régions cérébrales, comme la rapidité d'action (62) soient plus affectées en cas de lésion cérébrale étendue ou multifocale, et qu'à l'inverse, les fonctions sous la dépendance de régions cérébrales supposément plus focalisées, comme les fonctions exécutives (63) (64), le langage (45) (65-69), ou les fonctions visuo-spatiales (70) (71), ne le soient pas autant. Nos résultats ne sont que partiellement concordants avec cette hypothèse. L'intégration future de données topographiques VLSM dans nos modèles de régression permettra d'étudier plus finement les déterminants spécifiques de chaque fonction.

Par ailleurs, le volume de diffusion était indépendamment associé au devenir fonctionnel des patients, évalué par le score ordinal de Rankin à 6 mois, de même que le score de Rankin pré-AVC, le score NIHSS, et la survenue de complications durant la phase aiguë. Ceci est concordant avec les données de la littérature (15) (18). Néanmoins, ici aussi, nous pouvons nous interroger sur la pertinence clinique des résultats obtenus. Pour chaque centimètre cube supplémentaire en séquence diffusion, l'odds ratio de survenue d'un pronostic moins favorable était de 1,018 [1,005-1,030]. A titre de comparaison, l'odds ratio associé à un point supplémentaire sur le score NIHSS était de 1,138 [1,071-1,207]. Naturellement, ces 2 variables présentent des échelles différentes, et leur odds ratio ne peuvent donc pas être directement comparés, mais la contribution intrinsèque du volume ischémique sur le pronostic fonctionnel semble être somme toute modeste.

Dans notre cohorte, une forte association était retrouvée entre le volume de diffusion et le score NIHSS ($r = 0,44$; $p < 0,001$), ce qui est concordant avec les données de la littérature (9-11) (14) (15) (20). NIHSS et volume de diffusion sont donc partiellement redondants, et c'est cette redondance qui explique une partie de nos résultats. Les patients présentant un large volume ischémique ont généralement des scores NIHSS élevés (et inversement), et c'est avant tout cette sévérité clinique qui détermine le pronostic cognitif et fonctionnel des patients, laissant au volume de diffusion un poids intrinsèque marginal.

Les points forts de notre travail sont les suivants : une population substantielle de 296 patients, l'exhaustivité du bilan cognitif standardisé à 6 mois, et l'utilisation d'analyses statistiques multivariées. De plus, tous les scores cognitifs ont été traités comme des variables continues, permettant d'éviter une dichotomisation qui réduit la précision et la puissance d'analyse. Enfin, seules les données (cliniques et radiologiques) de phase aigüe ont été prises en compte dans nos analyses, ce qui était pertinent d'un point de vue clinique

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites. Premièrement, il existe un biais de sélection, liée à la nature même de notre étude : seuls les patients pouvant effectivement être évalués cognitivement à 6 mois ont été inclus; les patients décédés, mais aussi les patients grabataires, ou trop détériorés sur le plan général, neurologique, ou cognitif (par exemple en cas d'aphasie sévère rendant impossible l'évaluation cognitive) n'ont pas été inclus. C'est la raison pour laquelle notre population ne comportait aucun patient présentant un Rankin > 4 à 6 mois, et était sous-représentée en Rankin ≥ 3 (32,8%). Le faible score NIHSS moyen à l'admission ($4,6 \pm 4,98$), et le volume ischémique moyen relativement faible ($9,79 \text{ cm}^3 \pm 21,33$) témoignent aussi du caractère moins grave de nos patients par rapport à d'autres cohortes qui s'étaient concentrées sur le pronostic fonctionnel des sujets inclus. A titre de comparaison, dans la cohorte de 129 AVC sylviens étudiée par Vora *et al* (12), le NIHSS moyen à l'admission était de $10 (\pm 6)$, le volume ischémique moyen en diffusion était de $50,2 (\pm 61,9) \text{ cm}^3$, et 46,5% des patients présentaient un Rankin ≥ 3 à 1 mois. Deuxièmement, toutes les IRM ont été réalisées durant la phase aigüe (c'est-à-dire durant l'hospitalisation en Unité Neuro-Vasculaire), mais pas exactement avec le même délai : certains patients ont pu bénéficier d'une IRM très précocement, dans les toutes premières heures (par exemple en cas d' « alerte thrombolyse »), quand d'autres IRM ont été réalisées plus tardivement, au cours de l'hospitalisation du patient. Ceci n'est pas anodin, car il a été démontré que les infarctus cérébraux peuvent continuer à croître en volume plusieurs jours après le début des symptômes (72); les IRM faites très précocement peuvent donc potentiellement sous-estimer les volumes ischémiques comparativement à des IRM plus tardives. D'autre part, les lésions ischémiques très précoces n'apparaissent que modérément hyperintenses en séquence de diffusion : par conséquent, elles sont plus difficiles à délimiter et segmenter, ce qui est potentiellement une source de biais de mesure. Cette limite ne semble cependant pas avoir influencé nos résultats, puisque nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le délai de réalisation de l'IRM et le volume ischémique. Troisièmement, notre étude n'a intégré les données topographiques que de façon approximative. Ceci a probablement contribué aux valeurs

relativement faibles de R^2 globales de nos modèles de régressions linéaires (0,203 pour le score cognitif global ; 0,075 à 0,210 pour nos 5 domaines). C'est la raison pour laquelle la prochaine étape de notre travail intégrera des données topographiques voxélisées, afin d'effectuer des analyses de VLSM. Nous serons alors en mesure d'étudier comment topographie, volume, et données cliniques interagissent entre elles, au regard du pronostic, et comment la topographie lésionnelle vient moduler les associations ici présentées entre volume et pronostic.

Malgré ses limites, notre travail a démontré que le volume ischémique initial en IRM de diffusion est indépendamment associé au devenir cognitif et fonctionnel, avec toutefois une pertinence clinique qui paraît faible, par comparaison au score NIHSS.

Annexe 1 : association entre le volume ischémique en diffusion et le devenir fonctionnel des patients après un infarctus cérébral ; revue bibliographique

Les études sont présentées par ordre chronologique de publication.

Seules les études incluant le NIHSS et le Volume de diffusion dans leurs analyses multivariées sont présentées ici.

Sauf mention contraire, les données cliniques et radiologiques sont obtenues à l'admission.

1 ^{er} auteur Journal Année pays	Nombre de patients : Total rtPA IV TEV Types d'AVC Délai de l'IRM	Définition du ou des pronostics	Variabes incluses dans les modèles multivariés	Type de régression multivariée Résultats des analyses multivariées pour le volume de diffusion (VD) et pour le NIHSS
Thijs VN <i>Stroke</i> 2000 USA (10)	Total 63 7 rtPA IV 1 TEV AVC non lacunaires de la circulation antérieure IRM < 48h	Défavorable = Index de Barthel < 85 à 1 mois	-NIHSS (Log) -VD (Log) -Age -Délai de l'IRM (Log)	Régression logistique binaire multivariée -Le Logarithme du VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté = 3.68 [1.02-13.21], p = 0.046) -Pour le logarithme du NIHSS : OR ajusté = 13.6 [1.2-154.6], p = 0.036
Bang OY <i>Journal of Clinical Neurology</i> 2005 Corée du Sud (11)	Total 437 0 rtPA IV 0 TEV AVC sylviens non lacunaires IRM < 72h	*Défavorable = mortalité, mRS > 3, OU Barthel < 60 à 6 mois *Excellent = mRS 0-1 ET Barthel >85 à 6 mois	-NIHSS à J7 -VD -Age -Antécédent d'AVC	Régressions logistiques binaires multivariées -Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.03 [1.01-1.15], p = 0.012), et inversement associé à un excellent pronostic (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 0.98 [0.96-0.99], p = 0.038)

				<p>-Pour le NIHSS : un score ≥ 6 est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté = 51.97 [6.57-411.37], $p < 0.001$) ; un score ≤ 3 est indépendamment associé à un excellent pronostic (OR ajusté = 17.43 [5.29-57.40], $p < 0.001$).</p>
<p>Vora NA <i>Stroke</i> 2011 USA (12)</p>	<p>Total 129 15 rtPA IV ou IA AVC sylviens corticaux > 15 mm de diamètre IRM < 48h</p>	<p>*Défavorable = mRS 3-6 à 1 mois *Favorable = mRS 0-2 à 1 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Hyperglycémie -Nombre de leucocytes</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées</p> <p>-Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.01 [1.00-1.02], $p = 0.026$), et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 0.99 [0.98-1.00], $p = 0.026$).</p> <p>-Pour le NIHSS : OR ajustés pour 1 point supplémentaire = 1.17 [1.06-1.30], $p = 0.003$; et 0.85 [0.77-0.94], $p = 0.003$; respectivement</p>
<p>Kruetzelmann <i>Stroke</i> 2011 Allemagne (16)</p>	<p>Total 174 174 rtPA IV (tous) 0 TEV AVC sylviens IRM < 6h</p>	<p>*Défavorable = mRS 4-6 à 3 mois *Favorable = mRS 0-1 à 3 mois *Mortalité à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées</p> <p>-Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.014 [1.001-1.028], $p = 0.038$), et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 0.985 [0.970-1.000], $p = 0.047$), mais l'association avec la mortalité n'était pas démontrée (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.001 [0.981-1.022], $p = 0.888$)</p> <p>-Pour le NIHSS : OR ajustés pour 1 point supplémentaires = 1.234 [1.108-1.375], $p < 0.001$; 0.962 [0.932-0.993], $p = 0.017$; et 1.099 [0.980-1.231], $p = 0.105$; respectivement</p>

<p>Choi JH <i>Journal of Korean Neurosurgical society</i> 2011 Corée du Sud (17)</p>	<p>Total 164 164 rtPA (tous) 111 IV; 41 IA; 12 IV+IA Type d'AVC non précisé IRM < 3h si tPA IV ; < 6h si tPA IA</p>	<p>Défavorable = mRS 3-6 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Recanalisation -Leucoariaiose -Glycémie</p>	<p>Régression logistique binaire multivariée -Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.02 [1.01-1.03]; p = 0.02) -Pour le NIHSS : OR ajusté pour 1 point supplémentaire = 1.14 [1.04-1.24], p < 0.01</p>
<p>Campbell BC <i>Archives of Neurology</i> 2012 Australie (18)</p>	<p>Total 83 77 rtPA IV 0 TEV Type d'AVC non précisé IRM réalisée 24h après le début des symptômes</p>	<p>Shift ordinal sur l'échelle de Rankin</p>	<p>-NIHSS -VD -Age</p>	<p>Régression ordinale multivariée -Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic moins favorable (OR ajusté pour 10 ml supplémentaires = 0.78 [0.70-0.87], p < 0.001) -Pour le NIHSS : l'OR n'a pas été précisé</p>
<p>Zaidi SF <i>Stroke</i> 2012 USA (19)</p>	<p>Total 201 66 rtPA IV 201 TEV (tous) AVC sylviens avec occlusion artérielle proximale IRM réalisée 24-48h APRES la fin du TEV</p>	<p>*Mortalité à 3 mois *Favorable = mRS 0-2 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Score TICI</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées -Le VD (continu) est indépendamment associé à la mortalité (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 1.01 [1.01-1.02], p = 0.01), et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté pour 1 ml supplémentaire = 0.98 [0.97-0.99], p < 0.01) -Pour le NIHSS : non significatif dans les modèles multivariés ; les OR n'ont pas été précisés</p>

<p>Olivot JM <i>Stroke</i> 2013 France (20)</p>	<p>Total 139 97 rtPA IV 139 TEV (tous) AVC de la circulation antérieure avec occlusion artérielle proximale Délai médian de l'IRM = 110 min (écart inter-quartile 77-178)</p>	<p>*Mortalité à 3 mois *Favorable = mRS 0-2 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Délai de l'IRM -Traitement par rtPA IV -Occlusion carotidienne</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées -Le VD (continu) est indépendamment associé à la mortalité (OR ajusté pour une DS logarithmique supplémentaire = 2.60 [1.45-4.66], p = 0.005), et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté pour une DS logarithmique supplémentaire = 0.55 [0.31-0.96], p = 0.001). -Pour le NIHSS : résultats non précisés</p>
<p>Bathey TW <i>Stroke</i> 2014 USA - Australie (13)</p>	<p>Total 97 36 rtPA IV 0 TEV AVC non lacunaires IRM entre 3 et 6h (cohorte EPITHET) ou < 9h (cohorte NBO)</p>	<p>*Défavorable = mRS 3-6 à 3 mois *Favorable = mRS 0-2 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD (log) -Age -Œdème cérébral avec effet de masse -Glycémie</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées -Le logarithme du VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté = 4.67 [1.13-24.00], p = 0.03), et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté = 0.21 [0.04-0.88], p = 0.03) -Pour le NIHSS : OR ajustés pour 1 point supplémentaire = 1.18 [1.03-1.39], p = 0.02 ; et 0.85 [0.72-0.97], p = 0.02 ; respectivement</p>
<p>Wu O <i>Stroke</i> 2015 USA (14)</p>	<p>Total 490 rtPA IV et/ou TEV : 93 AVC sylviens principalement IRM < 48h</p>	<p>Défavorable = mRS dichotomisé, mais sans plus de précisions</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Sexe</p>	<p>Régression logistique binaire multivariée -Le VD (continu) est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR non précisé, p = 0.004) -Pour le NIHSS : OR non précisé mais significatif (p < 0.0001).</p>

<p>Gilgen MD <i>Stroke</i> 2015 Suisse (21)</p>	<p>Total 372 65 rtPA IV 372 TEV (tous) AVC sylviens avec occlusion artérielle proximale Pas d'informations sur le délai de l'IRM</p>	<p>*Favorable = mRS 0-2 à 3 mois *Survie à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Score TICI -Transformation hémorragique symptomatique -Délai du TEV (pour le pronostic favorable) -Topographie de l'occlusion artérielle (pour le pronostic favorable)</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées</p> <p>-Le VD (groupes de 50 ml) est indépendamment et inversement associé à un pronostic favorable (OR ajusté : 0.807 [0.726-0.897], p < 0.001), et à la survie (OR ajusté : 0.795 [0.714-0.886], p < 0.001).</p> <p>-Pour le NIHSS : OR ajustés pour 1 point supplémentaire = 0.858 [0.808-0.910], p < 0.001 ; et 0.939 [0.886-0.996], p = 0.037 ; respectivement</p>
<p>Han M <i>Medicine</i> <i>Baltimore</i> 2016 Corée du Sud (22)</p>	<p>Total 79 57 rtPA IV 79 TEV (tous) AVC de la circulation antérieure avec occlusion artérielle proximale IRM < 6h</p>	<p>Défavorable = mRS 5-6 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Sexe -Topographie de l'occlusion artérielle -Score TICI</p>	<p>Régression logistique binaire multivariée</p> <p>-Un VD (défini par un ADC < 600*10⁻⁶ mm² /s) > 85 cc, est indépendamment associé à un pronostic défavorable (OR ajusté : 26.5 [3.7-191.1], p = 0.001)</p> <p>-Pour le NIHSS : OR ajusté pour 1 point supplémentaire = 1.206 [1.014-1.436], p = 0.035</p>
<p>Hwang YH <i>Journal of Clinical Neurology</i> 2017 Corée du Sud (23)</p>	<p>Total 213 130 rtPA IV 213 TEV (tous) AVC sylviens avec occlusion artérielle M1 IRM < 6h</p>	<p>Favorable = mRS 0-2 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Score TICI -mRS pré-AVC -Durée du TEV</p>	<p>Régression logistique binaire multivariée</p> <p>-Le VD dichotomisé selon l'âge (volume < 20 ml pour les patients < 75 ans; volume < 5 ml pour les patients > 75 ans) est indépendamment associé à un pronostic favorable (OR ajusté = 3.595 [1.789-7.223], p < 0.001)</p> <p>-Pour le NIHSS : résultats non précisés</p>

<p>Etherton MR <i>Neurology</i> 2017 USA (15)</p>	<p>Total 305 57 rtPA IV 9 TEV AVC supra-tentoriels IRM < 48h</p>	<p>Shift ordinal sur l'échelle de Rankin</p>	<p>-NIHSS -VD -Age ; sexe -ACFA ; HTA -PA systolique -tPA IV ; TEV -Classification TOAST -Anisotropie fractionnelle au sein de la substance blanche controlatérale d'allure saine</p>	<p>Régression ordinale multivariée -Le VD (continu) est indépendamment associé au mRS ordinal à 3 mois (OR non précisé ; p = 0.002) -Pour le NIHSS : OR non précisé, p < 0.0001</p>
<p>Xie Y <i>Annals of Neurology</i> 2018 Données de l'étude THRACE, France (24)</p>	<p>-Groupe traité par rtPA IV + TEV : 148 -Groupe traité par rtPA IV seulement : 150 AVC de la circulation antérieure avec occlusion artérielle proximale IRM < 4-5h</p>	<p>*Favorable = mRS 0-2 à 3 mois</p>	<p>-NIHSS -VD -Age -Topographie de l'occlusion artérielle -Glycémie</p>	<p>Régressions logistiques binaires multivariées -Le VD (continu) est indépendamment et inversement associé à un pronostic favorable, dans les 2 groupes : dans le groupe traité par rtPA IV + TEV, OR ajusté pour 10 ml supplémentaires = 0.87 [0.77-0.98], p = 0.02 ; dans le groupe traité par rtPA IV seulement, OR ajusté pour 10 ml supplémentaires = 0.89 [0.80-0.97], p = 0.01. -Pour le NIHSS : OR non précisés.</p>

Abréviations : rtPA = recombinant *tissue Plasminogen Activator* ; IV intraveineux ; IA= intra-artériel ; TEV = traitement endovasculaire ; VD = volume de diffusion ; log = logarithme ; mRS = score de Rankin modifié ; OR = odds ratio ; DS = déviation standard ; TICI = *thrombolysis in cerebral infarction* ; ADC = *apparent diffusion coefficient*.

Annexe 2 : critères d'inclusion et d'exclusion de la cohorte GRECogVasc

-Critères d'inclusion: patients âgés de 40 à 80 ans, francophones, hospitalisés dans un des centres participants (CHU d'Amiens, CH de La Rochelle, Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, CHU de Saint-Etienne) pour la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique datant de moins de 30 jours, confirmé par l'imagerie, disposant d'un informant fiable, et acceptant de participer à l'étude.

→ Pour notre travail, seuls les patients ayant présenté un AVC ischémique, et inclus au CHU d'Amiens entre 09/2010 et 06/2016, ont été analysés

-Critères d'exclusion: retard mental ; illettrisme ; patients protégés (sous tutelle ou curatelle) ; femmes enceintes ou allaitantes ; démence antérieurement diagnostiquée ; comorbidités neurologiques (traumatisme crânien sévère, épilepsie préalable à l'AVC, maladie de Parkinson, affection neurodégénérative, sclérose en plaques, tumeur cérébrale ou radiothérapie cérébrale) ; comorbidités psychiatriques (schizophrénie, psychose ou troubles psychiatriques passés ayant nécessité un séjour supérieur à 2 jours en milieu spécialisé) ; comorbidités retentissant sur la cognition (alcoolisme chronique ou antécédent de sevrage alcoolique, toxicomanie, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique, cardiaque, cancer avec syndrome paranéoplasique, traitements par sels d'or, D-pénicillamine ou autre traitement ayant un effet cognitif) ; autres comorbidités associées à une espérance de vie inférieure à 1 an ; trouble persistant de la vigilance défini par un score à l'item 1a du score NIHSS supérieur ou égal à 1 ; contre-indication à l'IRM ; et enfin la non réalisation de l'IRM à 6 mois.

→ Pour notre travail, les patients n'ayant pas bénéficié d'une IRM cérébrale à la phase aigüe (durant l'hospitalisation initiale en neurologie) au CHU d'Amiens étaient également exclus.

→ Parmi les 404 patients de la cohorte GRECogVASC, 296 ont ainsi été inclus dans la présente étude.

Annexe 3 : recrutement des témoins

(Population contrôle utilisée pour la détermination des Z-scores cognitifs à 6 mois)

- Le recrutement et l'évaluation cognitive des 1003 témoins ont été réalisés dans les centres suivants : Amiens (n= 661), Lille (n=197), Liège (n=85), Caen (n=46), Creil (n=6), Ajaccio (n=5), et Epinal (n=3).

-**Caractéristiques des 1003 témoins** : 64,9% étaient de sexe féminin, et l'âge moyen était de 62,9 (\pm 11,04) ans. Deux-cents trente-neuf témoins (29.1%) avaient un niveau d'éducation primaire ; 284 (34.6%) un niveau secondaire ; et 297 (36.2%) un niveau Baccalauréat ou plus. Le score *Mini-Mental State Examination* [MMSE (73)] moyen était de de 28,71 \pm 1,43 points, et le score du *Montréal Cognitive Assessment* [MOCA (74)] moyen de 26,54 \pm 2,57 points.

-**Critères d'exclusion**: illettrisme, déficit au MMSE, déficits visuels ou moteurs empêchant la lecture, le dessin ou l'écriture (scores aux subtests de lecture, dessin ou écriture de phrase du MMSE=0), déficits auditifs perturbant la compréhension des consignes, comorbidités neurologiques (dont traumatisme crânien avec perte de connaissance >15 minutes, AVC, coma, troubles cognitifs, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, radiothérapie cérébrale, épilepsie nécessitant actuellement un traitement antiépileptique) ; comorbidités psychiatriques (schizophrénie ou autre psychose, dépression nécessitant actuellement un traitement, antécédent de séjour >2 jours en milieu spécialisé, anxiété nécessitant actuellement plus d'un seul médicament anxiolytique) ; éthyliste (consommation éthylique moyenne >3 verres standards/jour ou antécédent de sevrage éthylique) ; consommation d'opiacés ou de toxiques stupéfiants de moins de 3 mois ou responsable d'un syndrome de sevrage ; anesthésie générale dans les 3 mois précédant l'inclusion ; antécédent de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle ; personne protégée (sous tutelle ou curatelle).

Annexe 4 : batterie cognitive réalisée à 6 mois dans la cohorte GRECogVASC

(33) (39)

-Efficience cognitive globale : score MMSE **(73)** et score de MOCA **(74)**.

-Rapidité d'action : Version GREFEX **(75)** du *Trail Making Test*, et subtest des codes de la *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III* **(76)**

-Fonctions exécutives : version GREFEX **(75)** du *Trail Making Test*, des épreuves de fluences verbales catégorielle (animaux) et littérale (lettres P,V,R), et de l'Inventaire du syndrome dysexécutif comportemental (ISDC)

-Capacités visuo-spatiales et visuo-constructives : test de barrage d'Albert **(77)**, et copie de la figure complexe de Rey-Osterrieth **(78)**

-Mémoire à long terme : test des portes de Baddeley **(79)**, reproduction à 3 minutes de la figure complexe de Rey-Osterrieth **(78)**, et adaptation française **(80)** de l'épreuve de rappel libre – rappel indicé à 16 items de Grober et Bushke.

-Langage : version française abrégée du *Boston Naming Test* **(81)**, complétée si besoin par le *Token Test* abrégé **(82)**

Annexe 5 : analyses bivariées relatives aux critères de jugement secondaires

	Devenir cognitif					Devenir fonctionnel
	Rapidité d'action	Fonctions exécutives	Fonctions visuo-spatiales et constructives	Mémoire	Langage	mRS ordinal
Age	< 0.001	< 0.001	0.001	NS	NS	NS
Sexe	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Rankin pré-AVC	0.012	NS	NS	NS	0.011	< 0.001
HTA	< 0.001	0.015	0.001	0.018	0.033	0.028
Dyslipidémie	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Diabète	< 0.001	0.046	0.013	NS	NS	NS
Tabagisme actif	NS	0.031	NS	NS	0.035	NS
Ethylisme	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FA	NS	NS	0.036	NS	NS	NS
IDM	0.001	NS	NS	NS	NS	0.19
AOMI	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BPCO	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SAS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Antécédent d'AVC ischémique	0.031	0.050	0.025	NS	NS	NS
Migraine	0.023	0.033	NS	NS	NS	NS
Score IQcode	0.001	0.014	0.006	0.005	0.005	NS
Dépression	NS	0.009	NS	NS	NS	NS
NIHSS initial	< 0.001					
Thrombolyse	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Thrombectomie	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Complications de phase aiguë	< 0.001	< 0.001	0.002	0.012	NS	< 0.001
Volume de diffusion	< 0.001	0.002	< 0.001	0.020	0.001	< 0.001
Séquelles radiologiques	NS	NS	0.006	NS	0.035	NS
Composante hémorragique	0.041	NS	NS	NS	NS	NS
AVC multifocal	0.035	NS	0.009	NS	NS	NS
Hémisphère gauche	0.019	0.011	NS	NS	NS	NS
Hémisphère droit	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fosse postérieure	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PACI	NS	NS	NS	NS	NS	NS

TACI	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LACI	NS	NS	NS	NS	NS	0.029
POCI	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Les valeurs indiquées sont celles de p.

Abréviations : NS = non significatif ; HTA = hypertension artérielle ; FA = fibrillation auriculaire ; IDM = infarctus du myocarde ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO = broncho-pneumopathie chronique obstructive ; SAS = syndrome d'apnée du sommeil ; PACI = *Partial Anterior Circulation Infarct* ; TACI = *Total Anterior Circulation Infarct* ; LACI = *Lacunar Infarct* ; POCI = *Posterior Circulation Infarct*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2939–45.
- 2- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2095–128.
- 3- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2197–223.
- 4- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul 1;20(7):864–70.
- 5- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul 1;20(7):864–70.
- 6- Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2001 Sep 1;22(8):1534–42.
- 7- Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):249–56.
- 8- De Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, et al. Can DWI-ASPECTS Substitute for Lesion Volume in Acute Stroke? *Stroke*. 2013 Dec 1;44(12):3565–7.
- 9- Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the Association of National Institutes of Health Stroke Scale Scores and Acute Magnetic Resonance Imaging Stroke Volume Equal for Patients With Right- and Left-Hemisphere Ischemic Stroke? *Stroke*. 2002 Apr 1;33(4):954–8.
- 10- Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is Early Ischemic Lesion Volume on Diffusion-Weighted Imaging an Independent Predictor of Stroke Outcome? : A Multivariable Analysis. *Stroke*. 2000 Nov 1;31(11):2597–602.

- 11-** Bang OY, Park HY, Yoon JH, Yeo SH, Kim JW, Lee MA, et al. Predicting the Long-Term Outcome after Subacute Stroke within the Middle Cerebral Artery Territory. *Journal of Clinical Neurology*. 2005;1(2):148.
- 12-** Vora NA, Shook SJ, Schumacher HC, Tievsky AL, Albers GW, Wechsler LR, et al. A 5-Item Scale to Predict Stroke Outcome After Cortical Middle Cerebral Artery Territory Infarction: Validation From Results of the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011 Mar 1;42(3):645–9.
- 13-** Battey TWK, Karki M, Singhal AB, Wu O, Sadaghiani S, Campbell BCV, et al. Brain Edema Predicts Outcome After Nonlacunar Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3643–8.
- 14-** 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 Sep;46(9):2438–44.
- 15-** 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 May 2;88(18):1701–8.
- 16-** Krutzelmann A, Kohrmann M, Sobesky J, Cheng B, Rosenkranz M, Rother J, et al. Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume Predicts Favorable Outcome After Intravenous Thrombolysis With Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011 May 1;42(5):1251–4.
- 17-** Choi JH, Bae H-J, Cha JK. Leukoaraiosis on Magnetic Resonance Imaging Is Related to Long-Term Poor Functional Outcome after Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2011;50(2):75.
- 18-** Campbell BCV. Assessing Response to Stroke Thrombolysis: Validation of 24-Hour Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*. 2012 Jan 1;69(1):46.
- 19-** Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urrea X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, et al. Final Infarct Volume Is a Stronger Predictor of Outcome Than Recanalization in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion Treated With Endovascular Therapy. *Stroke*. 2012 Dec 1;43(12):3238–44.
- 20-** Olivot J-M, Mosimann PJ, Labreuche J, Inoue M, Meseguer E, Desilles J-P, et al. Impact of Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume on the Success of Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2013 Aug 1;44(8):2205–11.
- 21-** Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, Meisterer J, Klinger-Gratz PP, Schroth G, et al. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2510–6.

- 22-** Han M, Choi JW, Rim N-J, Kim SY, Suh H-I, Lee KS, et al. Cerebral infarct volume measurements to improve patient selection for endovascular treatment: *Medicine*. 2016 Aug;95(35):e4702.
- 23-** Hwang Y-H, Kim Y-W, Kang D-H, Kim Y-S, Liebeskind DS. Impact of Baseline Ischemia on Outcome in Older Patients Undergoing Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;13(2):162.
- 24-** Xie Y, Oppenheim C, Guillemin F, Gautheron V, Gory B, Raoult H, et al. Pretreatment lesional volume impacts clinical outcome and thrombectomy efficacy: Pretreatment Lesion Volume and Stroke Outcome. *Annals of Neurology*. 2018 Jan;83(1):178–85.
- 25-** Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an Acute Ischemic Stroke Model: Does Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume Offer a Clinically Significant Improvement in Prediction of Outcome? * Definitions and Explanations. *Stroke*. 2007 Jun 1;38(6):1820–5.
- 26-** Timpone VM, Lev MH, Kamalian S, Morais LT, Franceschi AM, Souza L, et al. Percentage Insula Ribbon Infarction of > 50% Identifies Patients Likely to Have Poor Clinical Outcome Despite Small DWI Infarct Volume. *American Journal of Neuroradiology*. 2015 Jan 1;36(1):40–5.
- 27-** Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, Bompaire F, Bonnin C, Varvat J, et al. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141–7.
- 28-** Mélanie Barbay. Prévalence des troubles neuro-cognitifs à 6 mois d'un accident vasculaire cérébral. *L'étude GRECOG Vasc. Médecine humaine et pathologie*. 2015
- 29-** Sivakumar L, Riaz P, Kate M, Jeerakathil T, Beaulieu C, Buck B, et al. White matter hyperintensity volume predicts persistent cognitive impairment in transient ischemic attack and minor stroke. *International Journal of Stroke*. 2017 Apr;12(3):264–72.
- 30-** Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment?: A Study With Neuropsychological Evaluation. *Stroke*. 2011 Jun 1;42(6):1712–6.
- 31-** 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 Oct;45(10):3008–18.

- 32-** Mandzia JL, Smith EE, Horton M, Hanly P, Barber PA, Godzwon C, et al. Imaging and Baseline Predictors of Cognitive Performance in Minor Ischemic Stroke and Patients With Transient Ischemic Attack at 90 Days. *Stroke*. 2016 Feb 4;STROKEAHA.115.011507.
- 33-** Godefroy O, Leclercq C, Bugnicourt J-M, Roussel M, Moroni C, Quaglino V, et al. Neuropsychological assessment and cerebral vascular disease: The new standards. *Revue Neurologique*. 2013 Oct;169(10):779–85.
- 34-** Bugnicourt JM, Chillon J-M, Canaple S, Lamy C, Godefroy O. Stroke secondary prevention and blood pressure reduction: an observational study of the use of PROGRESS therapy. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2008 Apr;22(2):217–22.
- 35-** Godefroy O, Just A, Ghitu A, Leclercq C, Garcia PY, Lamy C, et al. The Rankin Scale with Revised Structured Interview: Effect on Reliability, Grading of Disability and Detection of Dementia. *International Journal of Stroke*. 2012 Feb;7(2):183–183.
- 36-** Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine*. 1989 Nov ;19(4): 1015-22.
- 37-** Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn ; 9(3): 179-86.
- 38-** Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36(1):1–5.
- 39-** Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991 Jun;337(8756):1521–6.
- 40-** Godefroy O, Leclercq C, Roussel M, Moroni C, Quaglino V, Beaunieux H, et al. French Adaptation of the Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards: The GRECOG-VASC Study. *International Journal of Stroke*. 2012 Jun;7(4):362–3.
- 41-** Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*. 2006 Sep 1;37(9):2220–41.
- 42-** Weissman MM, Sholomskas D, Pottenger M, Prusoff BA, Locke BZ. Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: a validation study. *American Journal of Epidemiology*. 1977 Sep; 106(3): 203-14.
- 43-** Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *British Medical Journal*. 1988 Oct; 297(6653): 897-9.

- 44-** Bazin P-L, Cuzzocreo JL, Yassa MA, Gandler W, McAuliffe MJ, Bassett SS, et al. Volumetric neuroimage analysis extensions for the MIPAV software package. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007 Sep;165(1):111–21.
- 45-** Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion–symptom mapping. *Nature Neuroscience*. 2003 May;6(5):448–50.
- 46-** Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2009 Nov;8(11):1006–18.
- 47-** Brainin M, Tuomilehto J, Heiss W-D, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *European Journal of Neurology*. 2015 Feb;22(2):229-e16.
- 48-** Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, Singh DKA, Subramaniam P. A Review of Risk Factors for Cognitive Impairment in Stroke Survivors. *The Scientific World Journal*. 2016;2016:1–16.
- 49-** Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke Dementia : Clinical Features and Risk Factors. *Stroke*. 2000 Jul 1;31(7):1494–501.
- 50-** Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: Incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1216–22.
- 51-** Lin J-H, Lin R-T, Tai C-T, Hsieh C-L, Hsiao S-F, Liu C-K. Prediction of poststroke dementia. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):343–8.
- 52-** Tang WK. Frequency and Determinants of Poststroke Dementia in Chinese. *Stroke*. 2004 Feb 26;35(4):930–5.
- 53-** Zhou DHD, Wang JYJ, Li J, Deng J, Gao C, Chen M. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2004 Apr 1;251(4):421–7.
- 54-** Del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, et al. Evolution of Cognitive Impairment After Stroke and Risk Factors for Delayed Progression. *Stroke*. 2005 Dec 1;36(12):2670-5
- 55-** Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JCL, Berman K, et al. Clinical Determinants of Dementia and Mild Cognitive Impairment following Ischaemic Stroke: The Sydney Stroke Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006;21(5–6):275–83.
- 56-** Tang WK, Chan SSM, Chiu HFK, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TCY, et al. Frequency and Clinical Determinants of Poststroke Cognitive Impairment in Nondemented Stroke Patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2006 Jun;19(2):65–71.

- 57-** Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA, Mohamed KA, Awad EM, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:103.
- 58-** Cumming TB, Blomstrand C, Bernhardt J, Linden T. The NIH Stroke Scale Can Establish Cognitive Function after Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;30(1):7–14.
- 59-** Liman TG, Heuschmann PU, Endres M, Flöel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Changes in Cognitive Function over 3 Years after First-Ever Stroke and Predictors of Cognitive Impairment and Long-Term Cognitive Stability: The Erlangen Stroke Project. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011;31(4):291–9.
- 60-** Douiri A, Rudd AG, Wolfe CDA. Prevalence of Poststroke Cognitive Impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013 Jan 1;44(1):138–45.
- 61-** Yu K-H, Cho S-J, Oh MS, Jung S, Lee J-H, Shin J-H, et al. Cognitive Impairment Evaluated With Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a Multicenter Prospective Stroke Cohort in Korea. *Stroke*. 2013 March 1;44(3):786–8.
- 62-** Périn B, Godefroy O, Fall S, de Marco G. Alertness in young healthy subjects: An fMRI study of brain region interactivity enhanced by a warning signal. *Brain and Cognition*. 2010 Mar;72(2):271–81.
- 63-** Robinson H, Calamia M, Gläscher J, Bruss J, Tranel D. Neuroanatomical Correlates of Executive Functions: A Neuropsychological Approach Using the EXAMINER Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014 Jan;20(01):52–63.
- 64-** Tsuchida A, Fellows LK. Are core component processes of executive function dissociable within the frontal lobes? Evidence from humans with focal prefrontal damage. *Cortex*. 2013 Jul;49(7):1790–800.
- 65-** Kreisler A, Godefroy O, Delmaire C, Debachy B, Leclercq M, Pruvo J-P, et al. The anatomy of aphasia revisited. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1117–23.
- 66-** Henseler I, Regenbrecht F, Obrig H. Lesion correlates of patholinguistic profiles in chronic aphasia: comparisons of syndrome-, modality- and symptom-level assessment. *Brain*. 2014 Mar;137(3):918–30.
- 67-** Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, Rorden C. Chronic Broca’s Aphasia Is Caused by Damage to Broca’s and Wernicke’s Areas. *Cerebral Cortex*. 2015 Dec;25(12):4689–96.
- 68-** Pillay SB, Binder JR, Humphries C, Gross WL, Book DS. Lesion localization of speech comprehension deficits in chronic aphasia. *Neurology*. 2017 Mar 7;88(10):970–5.

- 69-** Baldo JV, Kacinik N, Ludy C, Paulraj S, Moncrief A, Piai V, et al. Voxel-based lesion analysis of brain regions underlying reading and writing. *Neuropsychologia* [Internet]. 2018 Mar; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393218301143>
- 70-** Biesbroek JM, van Zandvoort MJE, Kuijf HJ, Weaver NA, Kappelle LJ, Vos PC, et al. The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*. 2014 Sep;62:68–76.
- 71-** Kraft A, Grimsen C, Kehrer S, Bahnemann M, Spang K, Prass M, et al. Neurological and neuropsychological characteristics of occipital, occipito-temporal and occipito-parietal infarction. *Cortex*. 2014 Jul;56:38–50.
- 72-** Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirini A, Liggins J, Bammer R, et al. The Growth Rate of Early DWI Lesions is Highly Variable and Associated with Penumbra Salvage and Clinical Outcomes following Endovascular Reperfusion. *International Journal of Stroke*. 2015 Jul;10(5):723–9.
- 73-** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal Of Psychiatric Research*. 195 Nov ; 12(3) :189-98.
- 74-** Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäcklund V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Apr;53(4):695–9.
- 75-** Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T, et al. Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*. 2010 Dec;68(6):855–64.
- 76-** Wechsler DA. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes forme révisée WAIS-III. 3ème éd. Paris: Les éditions du centre de psychologie appliquée. 1997.
- 77-** Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology*. 1973 Jun ; 23(6) : 658-64.
- 78-** Rey A. Test de copie d'une figure complexe: Manuel. Paris: Les éditions du Centre de Psychologie Appliquée. 1959
- 79-** Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I. The Doors and People Test: A test of visual and verbal recall and recognition. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds. 1994.
- 80-** Van Der Linden M, et les membres du GREMEN (Groupe de Réflexion sur l'Évaluation de la mémoire. L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille: SOLAL. 2004.

- 81-** Thuillard Colombo F, Assal G. *Adaptation française du test de dénomination de Boston, Versions abrégées*. Revue Européenne de Psychologie Appliquée, 42(1), 67-71.
- 82-** DE Renzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. Brain. 1962 Dec ; 85(4) : 665-78.