



**HAL**  
open science

## Lesion locations associated with outcomes for post stroke aphasia

Audrey Hauwelle

► **To cite this version:**

Audrey Hauwelle. Lesion locations associated with outcomes for post stroke aphasia. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02445815

**HAL Id: dumas-02445815**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445815>**

Submitted on 20 Jan 2020

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

HAUWELLE Audrey

Présentée et soutenue publiquement le 01 avril 2019

**LESION LOCATIONS ASSOCIATED WITH OUTCOMES FOR  
POST STROKE APHASIA**

Directeur de thèse : Monsieur GLIZE Bertrand, MCU-PH, CHU de Bordeaux

Président du jury : Monsieur COUDEYRE Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame FANTINI Maria-Livia, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur LEMAIRE Jean Jacques, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur CHABERT Emmanuel, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Service de Radiologie)



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

HAUWELLE Audrey

Présentée et soutenue publiquement le 01 avril 2019

**LESION LOCATIONS ASSOCIATED WITH OUTCOMES FOR  
POST STROKE APHASIA**

Directeur de thèse : Monsieur GLIZE Bertrand, MCU-PH, CHU de Bordeaux

Président du jury : Monsieur COUDEYRE Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame FANTINI Maria-Livia, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur LEMAIRE Jean Jacques, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur CHABERT Emmanuel, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Service de Radiologie)

# UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES : JOYON Louis

UNIVERSITE D'AUVERGNE : DOLY Michel  
TURPIN Dominique  
VEYRE Annie  
DULBECCO Philippe  
ESCHALIER Alain

PRESIDENTS HONORAIRES : CABANES Pierre

UNIVERSITE BLAISE PASCAL : FONTAINE Jacques  
BOUTIN Christian  
MONTEIL Jean-Marc  
ODOUARD Albert  
LAVIGNOTTE Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE  
PLENIER : BERNARD Mathias

PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT : DEQUIEDT Vianney

VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION : WILLIAMS Benjamin

VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE : HENRARD  
Pierre

VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE  
UNIVERSITAIRE : PEYRARD Françoise

DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES : PAQUIS François



## **UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

DOYENS HONORAIRES : DETEIX Patrice  
CHAZAL Jean

DOYEN : CLAVELOU Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : ROBERT Gaëlle

Secrétariat Doyen / Scolarité – Mise à jour septembre 2018

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

## PROFESSEURS EMERITES :

MM. BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie

M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1<sup>ère</sup> CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie

Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique



**PROFESSEURS DE**  
**2<sup>ème</sup> CLASSE**

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

## **PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1<sup>ère</sup> CLASSE***

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mme	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mme	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mme	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mme	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
2<sup>ème</sup> CLASSE**

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale

## Remerciements

A Monsieur le Docteur GLIZE, merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir proposé un sujet aussi intéressant et aussi vaste que l'Aphasie. Merci pour ta patience, ta passion, et ta confiance, j'espère avoir été à la hauteur.

Au président du jury : Professeur COUDEYRE, merci d'avoir accepté de présider cette assemblée. Merci pour vos encouragements depuis le début de l'internat et votre bienveillance.

Aux éminents membres du jury, Professeurs LEMAIRE et FANTINI, Docteur CHABERT, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A mes co-internes ou anciens co-internes sans qui l'internat ne serait pas la même aventure : Lucile, Fanny, Olivier, Benjamin, Charles, Maxime, Paul, Etienne, Armand, Nicolas.

A mes chefs bienveillants, soyez toutes et tous remerciés pour votre accueil, votre sens clinique et votre envie de transmettre vos connaissances.

A toutes les équipes paramédicales du CHU Gabriel Montpied/Louise Michel, Clémentel, du CMI de Romagnat... Un grand merci, vous avez tous contribué à ma formation. Merci pour vos conseils, votre patience et votre accompagnement durant les différents stages qui m'ont permis de progresser.

### **A mes proches que j'aime tant,**

A ma mère, à qui je dois tout. Merci pour ton amour et ton soutien à toute épreuve. Merci d'être toujours là en cas de besoin et d'être si compréhensive.

A Christophe, merci pour ton humour et ton éthique inébranlable. Merci d'avoir été présent à chaque fois que j'en ai eu besoin.

A Yannick, mon amour, malgré la distance tu as toujours su rester présent, aimant et tolérant. J'espère que tu as enfin compris ce que c'était que la MPR ;-) Merci d'être venu dans cette magnifique province qu'est l'Auvergne afin de nous offrir un foyer (certes avec un chien un peu cinglé mais drôlement sympathique). Merci de me faire rêver chaque jour et de faire de la vie une perpétuelle aventure. Je t'aime.

A Sangoku, notre petit Cochon de Terre, nous t'attendons avec impatience et espérons être à la hauteur. Nous t'aimons déjà.

A ma famille, même si les kilomètres nous séparent, je pense bien à vous.

A Mélissa, nos courses pour avoir une place sur le banc de l'amphi sont bien loin et pourtant tu n'as pas changé...

A Alexia, depuis notre premier fou rire, tu es toujours aussi présente, toujours aussi bienveillante, et toujours aussi folle...

### **Aux Bordelais :**

A Alice, merci d'être tout simplement toi : honnête, drôle, attachante. Merci d'être aussi présente malgré la distance. Ce n'est pas pour rien qu'on est aussi heureux que tu aies accepté d'être la Marraine de Sangoku.

A Gigi, Maud, Sandrine, Rozenn, Clem, Damien, Papa-ours, Pepito, Max, Kim-Yen, Maia, Cashu, les Vieux, et à tous ceux que je vois moins souvent : que de bons moments passés ensemble. Notre amitié s'est soudée dans la joie, l'associatif quel qu'il soit et par les moments de doutes (tête de vaches...) que ces années d'études nous ont procurés. Je ne vous oublierai jamais et je suis toujours aussi heureuse de vous retrouver.

Vous avez compris, Merci à tous d'avoir été présents durant ces nombreuses années, merci de m'avoir autant apporté et d'avoir permis d'être ce que je suis aujourd'hui.





## Table des matières

<b>UFR DE MEDECINE</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT</b> .....	<b>5</b>
PROFESSEURS HONORAIRES : .....	5
PROFESSEURS EMERITES : .....	5
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>19</b>
1) L'APHASIE.....	21
1-1 ) <i>Définition</i> .....	21
1-2 ) <i>Anatomie du langage</i> .....	22
1-3 ) <i>Les facteurs pronostiques liés à la récupération de l'aphasie</i> .....	23
<b>ARTICLE</b> .....	<b>28</b>
ANNEXE 1 : TEMPLATE AAL: FROM N. TZOURIO MAZOYER ET AL. 2002.....	41
ANNEXE 2: TABLE 1 .....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>47</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>52</b>

## Liste des tableaux et figures

**Tableau 1** : Types d'aphasie

**Figure A** : Régions corticales de l'hémisphère gauche impliquées dans les fonctions du langage

**Figure 1**: Aphasia outcome of all patients

**Figure 2**: Good/poor recovery for patients with severe aphasia initially

**Figure 3**: Performance at letter P fluency at 6 months post stroke

**Figure 4**: Performance at semantic fluency (animals) at 6 months post stroke

**Figure 5**: Performance at naming subscores of the BDAE at 6 months post stroke.

**Figure 6**: Performance at writing comprehension subscore of the BDAE at 6 months post stroke.

**Table 1**: Sociodemographic, Clinical and imaging characteristics of all patients and patients with severe aphasia initially at baseline and 6 months post stroke

## **Liste des abréviations**

ASRS : Aphasia Severity Rating Scale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

GTS/STG : Gyrus Temporal Supérieur

rTMS : Stimulation magnétique transcranienne

tDCS : Stimulation transcrânienne à courant continu

## Introduction générale

L'AVC, problème de santé publique, est en France la première cause d'handicap moteur non traumatique. C'est une pathologie qui touche 15 millions de personnes chaque année dans le monde et 5 millions de personnes atteintes demeurent handicapées (1).

Fréquent après un AVC sylvien gauche, l'aphasie touche environ un tiers des personnes atteintes (2). Perçue comme une incapacité majeure par les patients et leurs proches, l'aphasie a un impact considérable sur les relations sociales, professionnelles et familiales en raison des problèmes de communication qu'elle engendre (3). L'aphasie est même le symptôme impactant le plus la qualité de vie, plus encore que des pathologies telles que la maladie de Huntington, le cancer ou la maladie d'Alzheimer (4).

La récupération de l'aphasie post AVC est très variable d'un patient à l'autre, notamment en cas d'aphasie globale, dont 8% récupéreront complètement (2). Environ 20% à 30% des patients garderont des limitations importantes et donc une aphasie sévère ou modérée (5), ce qui générera d'importantes limitations d'activités et de restriction de participation (3).

La sévérité de l'aphasie initiale est un facteur prédictif de récupération de l'aphasie (6), les patients présentant une aphasie modérée ou légère à la phase aiguë ont généralement une bonne récupération (5). L'enjeu est a contrario majeur pour les patients présentant une aphasie sévère à la phase aiguë et qui, pour certains récupèrent de bonnes capacités langagières, tandis que d'autres garderont des séquelles, parfois majeures (5). Il existe toutefois d'autres facteurs identifiés comme étant prédictifs d'une bonne récupération de l'aphasie post AVC. Certains facteurs dépendent du patient comme par exemple l'âge, l'éducation, la stimulation de l'entourage (7). Néanmoins, ces facteurs n'expliqueraient que partiellement la variabilité interindividuelle en terme de récupération (8). D'autres, dépendent de l'AVC en lui-même tel que sa sévérité initiale (8), sa localisation, le type de l'AVC et la taille de la lésion qui pour sa part joue un rôle important dans la récupération (9). La prise en charge thérapeutique de l'aphasie a également une influence sur la bonne récupération de l'aphasie notamment la prise en charge orthophonique associée ou non à un traitement pharmacologique tel que le donépézil, galantamine ou la stimulation transcranienne (rTMS et tDCS) (7).

A ce jour, la prédiction de récupération pour ces patients sévères reste incertaine, en raison de la variabilité de ces nombreux facteurs influençant cette récupération (pour une revue, voir Wabila & Balarade 2015 (7)). Ainsi, la prédiction de la récupération reste un défi clinique pour orienter au mieux ces patients et leur proposer une prise en charge de rééducation adaptée, mais aussi un défi scientifique car améliorer la prédiction implique une meilleure compréhension des mécanismes de récupération et de réorganisation des réseaux du langage dans le cerveau.

Les nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique et fonctionnelle ont révolutionné les connaissances sur le développement et la plasticité cérébrale. Elles permettent de nouvelles recherches afin d'identifier la relation entre le site de la lésion d'un AVC et la récupération de l'aphasie post-AVC. Malgré ces progrès en neuro-imagerie, il est encore difficile d'orienter la prise en charge des patients aphasiques et de prévoir le potentiel de récupération d'un patient.

Dans ce travail, nous allons développer et explorer l'impact de la localisation de la lésion concernant cette récupération de l'aphasie post-AVC. Dans une première partie, nous allons aborder les problèmes liés à la récupération de l'aphasie, sa prédiction, et les éléments issus de l'imagerie qui permettraient de comprendre cette récupération. Dans une seconde partie, nous présenterons les résultats d'une étude sous le format d'un article scientifique en anglais en cours de préparation. Enfin, nous discuterons nos résultats principaux et leur implication dans la prise en charge des patients aphasiques post-AVC.

## 1) L'APHASIE

### 1-1 ) Définition

Complication fréquente des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), l'aphasie est définie par l'ensemble des troubles du langage intéressant aussi bien son pôle expressif que son pôle réceptif. Elle touche environ un tiers des patients (8). Entraînant des problèmes de communication majeurs, l'aphasie est vécue comme une grande souffrance par les patients atteints (3).

Il existe différents types d'aphasie qui se distinguent en particulier par la clinique et la localisation de la lésion (Tableau) :

	Expression orale	Compréhension orale	Langage écrit	Localisation habituelle	Conscience du trouble
Aphasie de Broca	Réduction, manque du mot, agrammatisme, troubles arthriques	Conservée messages simples	Troubles ± à N	Frontorolandique	oui
Aphasie de Wernicke	Logorrhée, paraphasies, jargon, manque du mot, dyssyntaxie	Perturbée + à +++	Troubles + à +++	Pariétale Temporale	non au début
Aphasies mixtes ou totales	Réduction sévère, troubles arthriques, paraphasies, manque du mot	Perturbée + à +++	Troubles + à +++	Vastes lésions sylviennes	non au début
Aphasies sous-corticales	Hypophonie, aspontanéité, paraphasies Troubles variables d'un examen à l'autre	En général N à ±	En général N	Thalamus, noyau caudé, capsule interne	oui
Aphasie de conduction	Paraphasies en spontané et surtout en répétition ; conduites d'approche	± à N	+ à +++ Lecture à haute voix N	Pariétotemporale (pli courbe)	oui
Aphasies transcorticales : motrice, sensorielle	Réduction, aspontanéité Jargon asémantique, incohérences sémantiques, répétition N	N +++	Réduction +++	Frontale inférieure Pariétale	oui à ± non

± : trouble discret ; + : trouble moyen ; +++ : trouble sévère ; N : absence de trouble.

*Tableau 1 : Types d'aphasie (tiré de Mazaux JM, Lion J, Barat M. ; Rééducation des hémipariés vasculaires de l'adulte. Paris : Masson, 1995). Malgré tout, cette taxonomie fait débat, car sa corrélation et sa pertinence avec les lésions et les processus physiopathologiques perturbés est faible. En effet, pour une même présentation clinique, les lésions sont parfois très atypiques et vice versa (pour une revue, voir Charimidou et al. 2014 (10)).*

## 1-2) Anatomie du langage

L'exploration cérébrale du langage a été révolutionnée depuis les deux dernières décennies par les techniques d'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle (11). Traditionnellement, on sait que plusieurs régions du cerveau sont responsables du langage telles que Broca, Wernicke et les voies transcorticales et sous corticales qui les relient (6). Les limites de ces modèles ont été plus récemment mises en évidence et aujourd'hui, on sait que les aires du langage sont organisées en réseaux complexes et très interconnectés (12). En effet, l'aphasie ne résulte pas seulement de l'atteinte d'une seule aire corticale spécialisée pour une fonction mais de la perturbation du réseau formé par l'ensemble des régions interconnectées (11) (6).

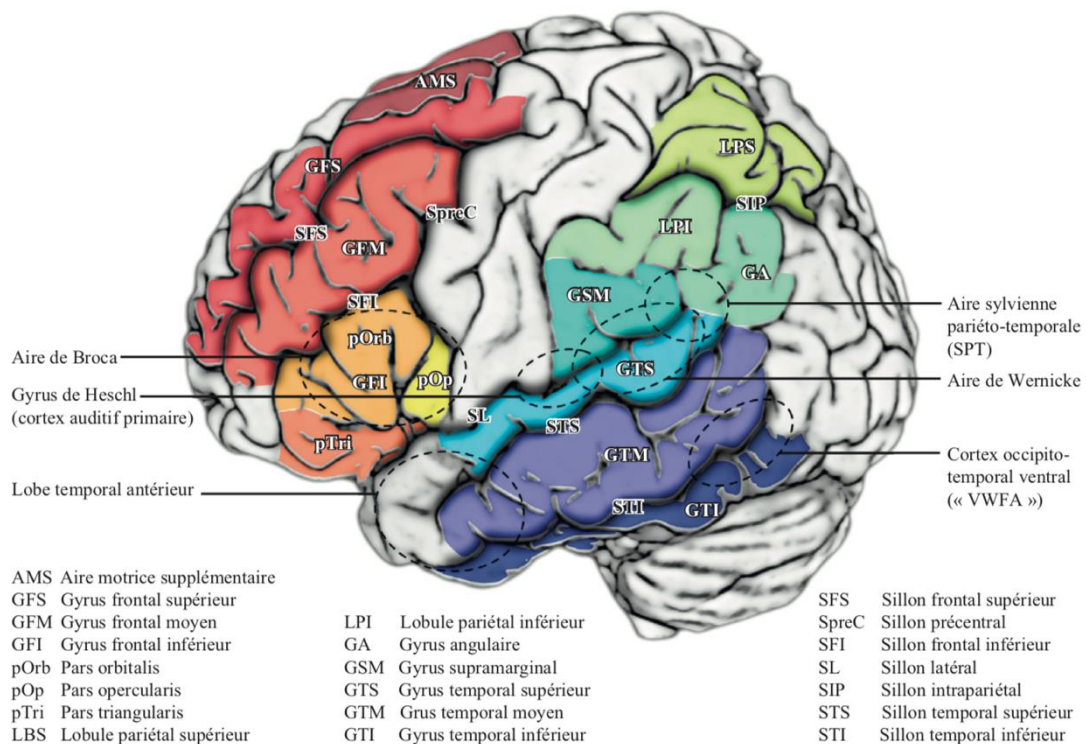


Figure A : Régions corticales de l'hémisphère gauche impliquées dans les fonctions du langage (Tirée de *Neurophysiologie du langage : Revue de neuropsychologie*. 2012 ; 4(4) : 255-66.)

### A) Système sémantique ou voie ventrale

Bilatéral et enraciné dans les lobes temporaux, il contient l'aire de Broca (partie antérieure et postérieure du gyrus frontal inférieur) et l'opercule rolandique (partie inférieure des deux gyri

situés de part et d'autre de la scissure de Rolando, aires de représentation corticale motrice et sensorielle des organes de la phonation). Il comprend aussi des structures sous-corticales participant à la motricité (noyau lenticulaire, noyau caudé) et des fibres d'association reliant ces zones corticales aux structures sous-corticales (6,7).

A partir des informations élaborées par le système postérieur (sur la composition phonologique des mots), le système antérieur va dans un premier temps sélectionner des programmes moteurs nécessaires à la parole puis dans un second temps en diriger l'exécution. Ce système est fondamental dans l'utilisation et la compréhension des formes grammaticales.

### *B) Système phonologique ou voie dorsale*

Latéralisé dans l'hémisphère gauche, il comprend des régions fronto-pariétales, y compris les régions pars opercularis, pars triangularis, pré et post-centrales, ainsi que des parties du lobe pariétal. Il englobe notamment la partie postérieure du GTS gauche (assimilé à l'aire de Wernicke), le planum temporal et la partie inférieure du gyrus supramarginal gauche (3)(7). Ce système intervient dans la réception et la compréhension du langage et dans certains aspects de la production orale (6)(7) :

- Décoder les sons du langage (aire de Wernicke) et accorder une signification aux mots (gyrus angulaire),
- Ordonner la composition du langage en sélectionnant les mots à produire selon leur signification et en planifiant (via le gyrus supramarginal) les séquences de sons qui les constituent : sélection des phonèmes, ordre de ceux-ci dans les syllabes, ordre des syllabes dans le mot, ordre des mots dans les phrases.

Ces systèmes s'articulent donc entre eux dans le but d'obtenir une bonne compréhension et de produire un langage fluide. L'aphasie serait la résultante d'une perturbation du transfert de l'information entre ces systèmes.

### 1-3 ) Les facteurs pronostiques liés à la récupération de l'aphasie



Si les patients atteints d'aphasie, le plus souvent suite à un AVC, vont présenter un certain degré de récupération au cours des premiers mois (13), (14), il n'en demeure pas moins que de nombreux patients resteront handicapés avec un retentissement sur leur qualité de vie (15). Plusieurs auteurs ont cherché à comprendre les facteurs liés à une bonne récupération de l'aphasie post AVC, liés ou non à la lésion. Mais comme le montre Watila et al dans une revue de la littérature, les résultats restent divergents (7).

#### A) *Facteurs liés au patient*

##### a) Le genre

Dans plusieurs études, l'incidence de l'aphasie post-AVC serait plus élevée chez les femmes (16) (17) (18) (19) (20). Pour Kang et al. (21) il n'y aurait aucune différence entre hommes et femmes tandis que dans l'étude de Kertesz et al., on retrouve une plus grande proportion d'hommes atteints d'aphasie (22).

Cependant, il existe des divergences quant à la récupération de l'aphasie en fonction du genre. Pour Basso et al. (23) (16) ou encore Pizzamiglio et al. (24) les femmes récupèreraient mieux mais pour de nombreux autres auteurs (2) (25) (26) (27) (28), il n'y aurait aucune différence en fonction du sexe dans la récupération de l'aphasie.

##### b) L'âge

Encore une fois, il existe des divergences quant à l'influence de l'âge sur la récupération de l'aphasie. Pour certains (26) (29) (25) (8) (27), il n'y aurait aucune influence de l'âge tandis que pour d'autres les patients les plus âgés récupèreraient moins bien (15)(30)(31).

##### c) Latéralité

Aucune étude n'a montré une influence de la latéralité sur la récupération de l'aphasie (13) (31).

##### d) Troubles cognitifs préexistants

Vukovic et al. (32) ont trouvé une corrélation entre troubles cognitifs et mauvaise récupération de l'aphasie. Ceci peut s'expliquer par le fait que les troubles cognitifs pourraient influencer sur l'apprentissage au cours de la rééducation (33) (34).

e) Niveau d'étude

Si pour certains auteurs les patients à plus haut niveau d'étude seraient moins susceptibles de présenter des troubles du langage, il n'y aurait pas d'influence du niveau scolaire sur le rétablissement de l'aphasie (13) (35) (29) (36).

f) Soutien environnemental

Peu étudié dans la littérature, il est toutefois considéré qu'un environnement positif est favorable à la récupération de l'aphasie post AVC (37) (38).

*B) Facteurs liés à l'aphasie*

a) Sévérité de l'aphasie

Plusieurs études ont montré que la gravité initiale de l'aphasie avait un impact négatif sur le rétablissement de l'aphasie (39) (34) (15) (40) (2) (8). Certains auteurs n'ont cependant pas retrouvé l'importance de ce facteur (29) (27).

b) Type d'aphasie

Certaines études ont pu montrer que la récupération des patients atteints d'aphasie globale était moins bonne que chez les patients atteints d'une aphasie de Broca ou de conduction. Par ailleurs, les aphasies de compréhension auraient un meilleur pronostic de récupération que les aphasies d'expression d'après Mazzoni et al (41). Pour d'autres auteurs, il n'y aurait pas de relation entre la récupération et le type d'aphasie (42) (43).

*C) Les facteurs liés aux lésions post AVC*

a) Type d'AVC

Les AVC hémorragiques seraient de meilleur pronostic que les AVC ischémiques (23) (16). Ceci peut être expliqué par le fait que dans les AVC hémorragiques les faisceaux de fibres sont déplacés sans être endommagés comme dans les AVC ischémiques.

#### b) Taille de la lésion

Plusieurs études ont montré qu'une lésion de grande taille était de mauvais pronostic pour la récupération de l'aphasie. Ces études considéraient la taille de la lésion comme un facteur prédictif important de la récupération (44) (6) (45) (46) (47) (48) (49), même si d'autres études ont indiqué que l'emplacement de la lésion cérébrale avait un impact plus important que l'étendue ou la taille de la lésion (7). En effet, il est possible que des lésions plus volumineuses soient responsables des déficiences les plus graves non pas seulement en raison des dommages plus importants en matière grise, mais également en raison de la destruction d'un certain nombre de faisceaux sous-jacents qui sont importants pour le traitement de la parole et du langage (50).

#### c) Localisation de la lésion

La localisation de la lésion est aussi une donnée importante. En effet, une petite atteinte des zones du langage engendrerait un impact considérable sur l'aphasie, sa sévérité et la récupération (51) (45) (47). Par ailleurs, il a été exposé que les lésions touchant le gyrus temporal supérieur entraînait une aphasie globale persistante avec une mauvaise récupération (52) (53) (54) (55) et, plus particulièrement, dans sa partie postérieure (53) (56).

Fridriksson et al. ont montré qu'une atteinte du gyrus temporal supérieur, du gyrus supramarginal ou de la pars opercularis était un facteur prédictif d'une mauvaise récupération (57). De plus, les lésions corticales ont également tendance à entraîner une aphasie plus sévère que celles causées par des lésions sous corticales et seraient plus susceptibles d'affecter le langage à 3 mois suivant l'AVC (21).

De nombreuses études ont prouvé qu'une exclusion du gyrus temporal supérieur gauche était l'un des facteurs les plus importants pour un rétablissement de l'aphasie post-AVC ainsi qu'une absence d'atteinte des ganglions de la base (58) (51). En effet, pour Brunner et al. (59) une atteinte des noyaux gris centraux combinée à une lésion corticale entraînerait une aphasie

plus sévère et plus durable qu'une lésion corticale seule (60) (61). Cependant, une lésion seule des ganglions de la base n'est pas suffisante pour causer une aphasie (62) (63).

Il semblerait qu'une atteinte des ganglions de la base empêcherait une réorganisation de la production des mots par le cortex frontal droit. Par ailleurs, une lésion corticale observée n'est pas seulement le reflet de l'emplacement de la lésion mais reflète également les déconnexions vers des régions pouvant être importantes en tant que parties d'un réseau de parole et de langage corticaux (57).

Les lésions de certains noyaux corticaux, tels que la région de Broca, le gyrus supramarginal / gyrus angulaire et le gyrus temporal supérieur postérieur, affectent les performances au moins 6 mois après un AVC. Ces résultats pourraient permettre de planifier la réadaptation de l'aphasie et de mieux comprendre le pronostic de l'aphasie post-AVC.

Certains faisceaux de substance blanche semblent aussi être cruciaux concernant la récupération de l'aphasie, comme le faisceau arqué, notamment sa portion longue, ou le faisceau occipito frontal inférieur IFOF (64).

Néanmoins, ces approches basées sur l'imagerie considèrent souvent les patients à la phase chronique sans prendre en compte l'évolution longitudinale, et notamment sans explorer de manière précise les patients présentant des troubles importants à la phase aiguë, ceux pour lesquels le pronostic reste un enjeu majeur mais reste extrêmement incertain.

Dans ce contexte, nous avons exploré dans un groupe d'aphasiques l'impact de la localisation de la lésion dans la récupération de l'aphasie ainsi que dans la sévérité des symptômes à 6 mois post AVC.

## **Article**

**Title: lesion locations associated with outcomes for post-stroke aphasia.**

**Brief report, Stroke journal (<2000words)**

**In prep**

**Key words:** aphasia, outcome, VLSM, stroke, prognosis, MRI

## **Introduction**

Communication disorders occur in 35% of strokes (Dickey *et al.*, 2010), and the amount of recovery strongly impacts on the quality of life in stroke patients (Koleck *et al.*, 2016). Several studies have attempted to determine prognostic factors for recovery from aphasia and identified age, gender, handedness, lesion size, lesion location, stroke subtype, aphasia/stroke initial severity as contributing to predictive models (Maas *et al.*, 2012; Plowman *et al.*, 2012; El Hachoui *et al.*, 2013a; El Hachoui *et al.*, 2013b; Forkel *et al.*, 2014; Rosso *et al.*, 2015). However, prediction of recovery still remains very difficult to establish initially, especially for the most severe cases (Watila and Balarabe, 2015). Regarding imaging aspects, poorer recovery is associated with larger lesions and cortical impairment (Heiss and Thiel 2006; Henseler *et al.* 2014). Superior temporal gyrus is particularly a crucial region and lesion of this area is a predictor of poorer recovery (Heiss and Thiel, 2006; Henseler *et al.*, 2014). In order to permit such a prognosis based on imaging, previous model-based approaches a voxel-by-voxel analysis has been proposed (Bates *et al.*, 2003). This tool yields a statistical measure of how strongly a lesion in a given voxel predicts recovery or impairment in a specific language task. Voxel-based lesion–symptom mapping (VLSM) avoids methodological limitations of some previous approaches for lesion-deficit analysis. This allows for a detailed analysis of the relationships between brain damage and performance and identifies critical regions for recovery. Regarding this prognosis, confusion is often made between outcome and recovery. Indeed, to predict recovery, baseline performance is needed in order to explore the change in aphasia severity while taking into account the severity at follow up only do not permit distinction between patients with severe aphasia initially and other patients. However, this methodological bias is not often taken into account (for a review, see Price *et al.*, 2017).

The aim of the present study was to identify lesion locations and crucial areas of the brain associated with recovery from post-stroke aphasia taking into account severity at baseline and associated with linguistic impairments.

## **Methods**

This study included patients from April 2014 to June 2015 from a research clinical protocols (non interventional) approved by the Research Ethic Boards of the University of Bordeaux (CPP-SOOM3), investigating the prediction of aphasia recovery.

### ***Participants***

Patients with aphasia within fourteen days after stroke had analysable MRI sequences were included. Aphasia screening was performed with the LAnguage Screening Test LAST (see above) (Flamand-Roze *et al.*, 2011). Inclusion criteria were to be French-speaking, right-handed (assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)), with a first left hemispheric stroke confirmed on DWI MRI performed 24-72hours after stroke onset. Exclusion criteria were impairment of consciousness or coma, illiteracy, dementia, severe dysarthria, psychiatric history that justified hospitalisation for more than two months, major visual or hearing disorder, pregnancy, and contraindication to MRI. The consent of the patients or family was obtained

### ***Clinical and Language factors***

Assessment in the acute phase was performed by experimented physician (BG) or speech and language therapist (IdG) as soon as the patient could be assessed to avoid early recovery described in previous studies (El Hachioui *et al.*, 2013a), from 24 hours for patients without impaired consciousness or other limitations (no head-down position or effects of the anesthesia after thrombectomy, for example), to 14 days maximum after the stroke for patients with initial consciousness impairment or coma. At baseline, language assessment

included the LAST and the Aphasia Severity Rating Scale (ASRS) from the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). The LAST is quick and easy to use, can be administered by any medical professional, validated in French and English (Flowers *et al.*, 2015). The LAST is sensitive and specific, and correlate with some corresponding items of the BDAE in the chronic phase (Flamand-Roze *et al.*, 2011). The severity of aphasia was determined at the acute phase and at follow-up i.e. 6 months post-stroke (+/-2 weeks) using the French version of the Goodglass & Kaplan's ASRS from the BDAE, (Mazaux and Orgogozo, 1982; Goodglass and Kaplan, 1983).The measure of functional verbal communication at baseline was performed as soon as possible and 6 months post-stroke (M6). The ASRS is a 6-point Likert scale from the lowest score 0 "No usable speech or auditory comprehension" to 5, "Very slight language impairment, which is only perceived by the patient himself". This scale assesses the overall severity, which provides a good clinical reliability (Goodglass and Kaplan, 1983) and validity (Wilde, 2006). A severe aphasia initially was defined as an ASRS score < 3. Good recovery at M6, i.e. absence of limitation of communication, was defined as an ASRS score of 4 or 5. In addition to the ASRS, the whole BDAE battery and letter (P) and category (animals) fluency tasks, i.e. the number of words for each task in one minute, were administered at 6 months post stroke by another speech and language therapist (MV) who was blind to the results of the first assessment and MRI results. All patients received standardised speech and language therapy after the stroke unit management and had from three to five conventional rehabilitation sessions a week until the last assessment.

### ***Magnetic Resonance Imaging procedure and voxel-based lesion–symptom mapping VLSM analysis***

All patients underwent brain clinical MRI within the first days post-stroke, including FLAIR (fluid attenuated inverse recovery), diffusion-weighted imaging DWI and a T2\*-



weighted sequence. MRI measurements were performed on the three MRI systems used in the Bordeaux University Hospital (Philips Achieva, Philips Medical Systems, 1.5T; Siemens avanto, Siemens, 1.5T; GE Dyscovery MR750w, GE Medical Systems, 3T). 2D Diffusion-weighted images were acquired including max b-value = 1000, slice thickness from 3 to 5mm, and FLAIR and T2\*-weighted images were acquired including slice thickness from 1 to 5mm.

In a first step, axial diffusion-weighted images, or T2\*-weighted images for intracerebral haemorrhage, were imported with the freely available software MRICron (Rorden and Brett, 2000) [www.mricron.com](http://www.mricron.com). Lesions were drawn manually on the diffusion-weighted or T2\*-weighted images as regions of interest (ROI) by three trained investigators (BG, MH, AH), physicians specialised in neurology, blinded for language performances due to previous anonymisation of images. All the ROIs were collegially checked by the 3 investigators in order to avoid inter-rater bias. The lesion's size was also calculated.

Images were normalised to a standard brain template (Montreal Neurological Institute, <http://www.mni.mcgill.ca/>) using rigid and elastic deformation tools provided in the software package Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Deformations were applied to the whole brain except for the voxels contained in the lesion mask in order to avoid deformation of the lesioned tissue (Brett *et al.*, 2001; Volle *et al.*, 2008).

The resulting normalised lesion maps were then transferred into 'NPM' [non-parametric mapping, implemented in MRICron. The VLSM approach applies the graded information at the behavioural level to voxel-wise binary lesion information. The patients' lesion maps and good/not good recovery were used for all patients and for patients with severe aphasia initially, in order to distinguish aphasia outcome i.e. all patients, and aphasia recovery i.e. patients with severe aphasia initially those for whom the prediction is the most relevant and difficult. Moreover, other behavioural results were explored: ASRS fluency

tasks, language features based on the BDAE subscores (naming, repetition, automatic speech, comprehension) for all patients. To grant reasonable levels of statistical power, statistical analyses were restricted to those voxels where at least 10 patients were lesioned. The resulting maps were corrected for multiple comparisons using a 5% false discovery (FDR of  $P < 0.05$ ). Only voxels exceeding these thresholds are shown in the maps. In order to identify significant areas, these maps were also localised in an Automated Anatomical Labeling template (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002), that permitted to calculate the Z-values of multiple comparison for voxels of each area.

## **Results**

Among the 122 included patients 108 had analysable MRI sequences, and 100 patients completed the six months follow-up. Among them, sixty-nine patients had severe aphasia initially. Patient details are reported in Table 1.

Regarding all aphasic patients, a better outcome was significantly associated ( $p < 0.01$ ) with lesion excluding the following areas of the left hemisphere: Putamen, transverse temporal gyrus (Heschl gyrus), Insula, rolandic Operculum, Temporal Superior gyrus, Supra Marginal gyrus, Pallidum, Frontal Inferior Operculum (figure 1).

Regarding patients with severe aphasia initially, a poor recovery (i.e. ASRS at M6 < 4) was significantly associated ( $p < 0.05$ ) with lesion of the following areas : transverse temporal gyrus (Heschl gyrus) (figure 2).

Regarding linguistic features at M6, figure 3, 4, 5 and 6 show areas associated with performance in fluency tasks (respectively letter and animals), naming and writing comprehension. Peri sylvian areas are crucial for these tasks. Naming need temporal regions and frontal regions while comprehension seems to involve only temporal regions.

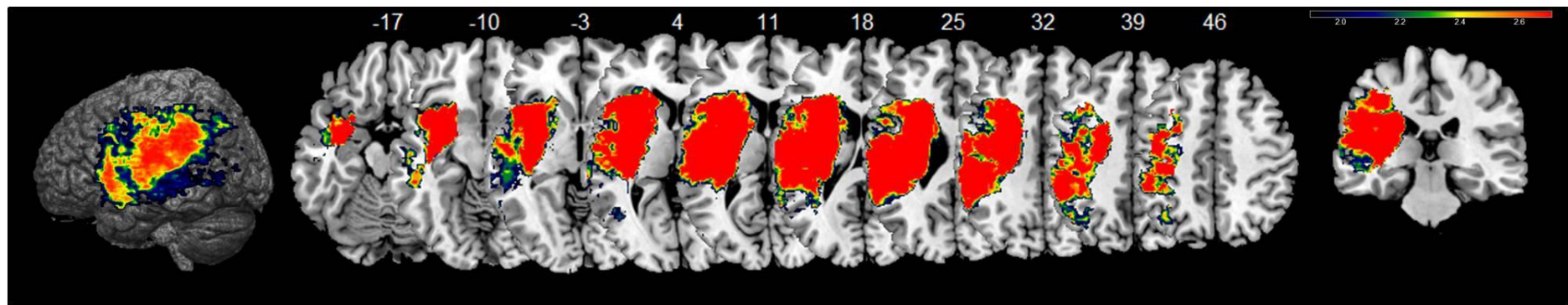


Figure 1: aphasia outcome of all patients. VLSM-maps showing lesions significantly associated with poor outcome assessed by the Aphasia Severity Rating Scale 6 months after the stroke (ASRS<4). All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.01$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on all patients in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus, Putamen, Insula, rolandic Operculum, Temporal Superior gyrus, Supra Marginal gyrus, Pallidum, Frontal Inferior Operculum

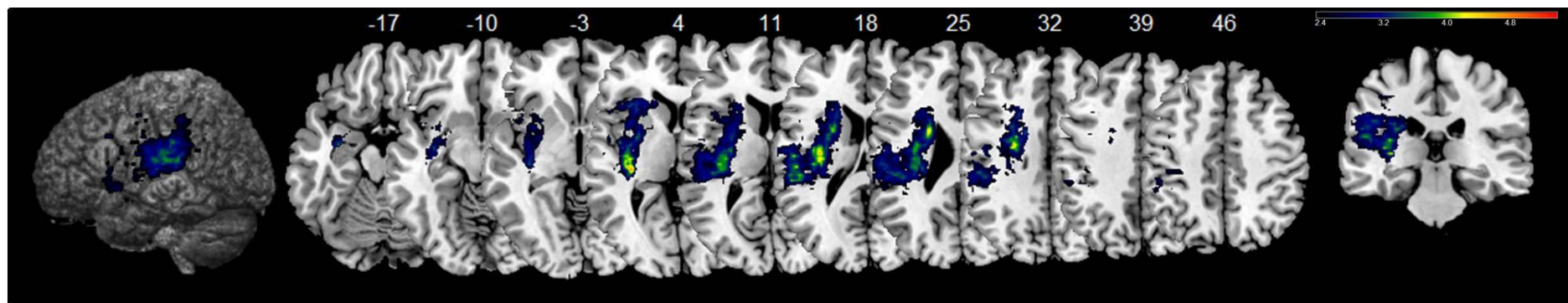


Figure 2: good/poor recovery for patients with severe aphasia initially. VLSM-maps showing lesions significantly associated with poor recovery (i.e. ASRS<4 at M6). All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.05$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on patients with severe aphasia initially (ASRS < 3) in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus,

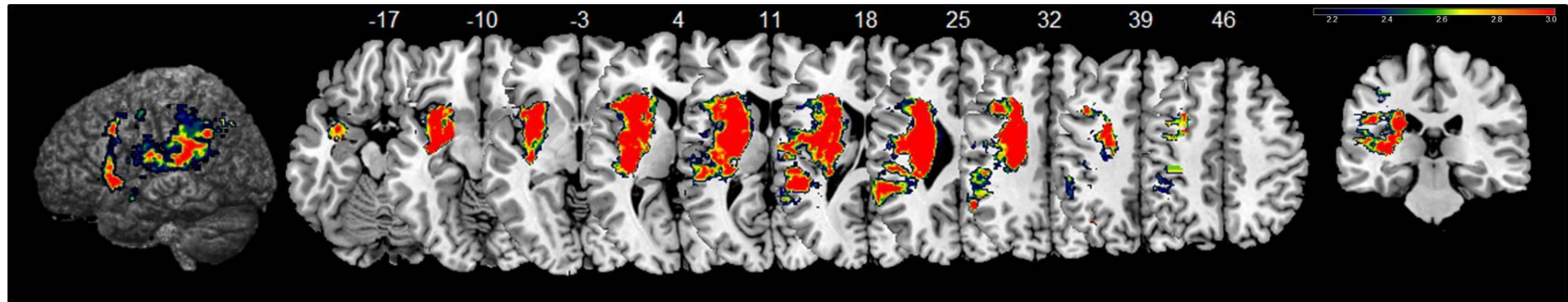


Figure 3: performance at letter P fluency at 6 months post stroke. All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.05$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on patients with severe aphasia initially (ASRS  $< 3$ ) in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus, Putamen and Insula

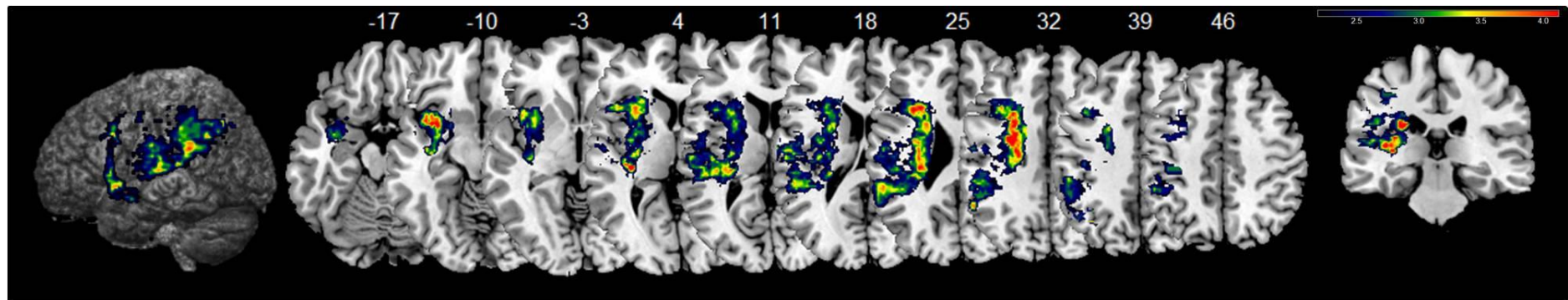


Figure 4: performance at semantic fluency (animals) at 6 months post stroke. All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.05$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on patients with severe aphasia initially (ASRS  $< 3$ ) in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus, Putamen



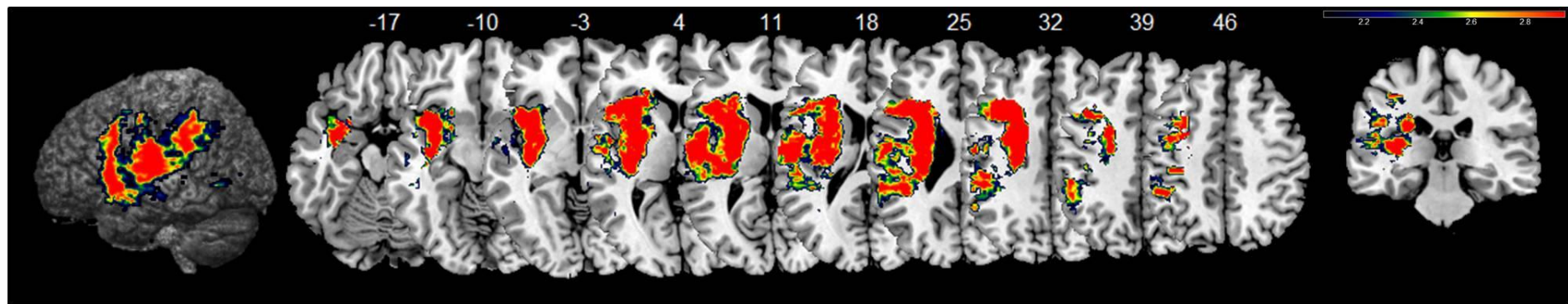


Figure 5: performance at naming subscores of the BDAE at 6 months post stroke. All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.05$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on patients with severe aphasia initially (ASRS  $< 3$ ) in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus, Putamen, Insula and rolandic Operculum

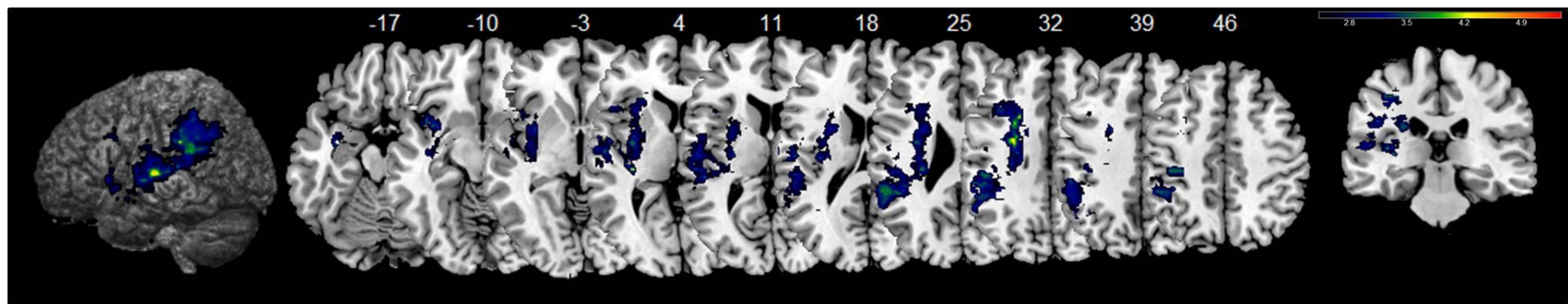


Figure 6: performance at writing comprehension subscore of the BDAE at 6 months post stroke. All voxels shown exceeded the critical threshold for significance ( $p < 0.05$  FDR-corrected). Warmer colours reflect increasing Z-scores. Numbers indicate MNI coordinates. Maps and statistics are based on patients with severe aphasia initially (ASRS  $< 3$ ) in whom the 6 months follow-up was available. Mean z-score of the following areas from the template AAL was significant: Heschl gyrus

## Discussion

The present study identified crucial areas involved in recovery from aphasia, particularly superior and transverse temporal regions. These findings are consistent with the literature (55) (50) (65) (66) (67). However, as seen in the figure, some crucial regions from VLSM analysis did not include entire specific areas from AAL template. Moreover, white matter pathways were not analysed and disconnected areas were not explored using DTI analysis, while crucial white matter tracks are known to predict aphasia recovery such as arcuate fasciculus of IFOF (Rosso *et al.*, 2015). Moreover, undamaged but disconnected grey matter regions were not taken into account. Sometimes, neurophysiological markers of a disconnection of axonal afferents in an undamaged region can be detected. This is referred to as diaschisis which arises when cerebral blood flow decreases in a disconnected area (Slater *et al.*, 1977) as a consequence of changes in anatomical structure and functional connectivity (Carrera and Tononi *et al.*, 2014).

Interestingly, results from linguistic features shown that comprehension needed temporal areas, as well as naming or fluency tasks, which are production tasks. Even if these tasks do not involve specifically comprehension and auditory processes, they need regions involved in the dorsal pathway, phonology pathway, more than semantic pathway and inferior temporal regions (for a review, see Vigneau *et al.* 2006 (Vigneau *et al.*, 2006), even for the semantic (animals) fluency task. Henseler *et al.* (Henseler *et al.*, 2014), who chose a dichotomous approach based on old taxonomy (Broca's versus Wernicke's aphasia) which is a controversial approach that should be changed (Charidimou *et al.*, 2014) due to the variability of the lesions for a same syndrome, found no substantial overlap between anterior (Broca) and posterior (Wernicke) syndromes. Contrary, we did not find such dichotomous regions taking into account linguistic impairment i.e. impairment in comprehension versus

naming. This reflect the possible crucial role of phonology networks in both perception and production tasks (Glize *et al.*, 2018) (El Hachioui *et al.*, 2013) (Glize *et al.*, 2017).

### **Conclusion**

Superior and transverse temporal regions seem to be crucial for recovery from aphasia or specific linguistic impairment testifying the crucial role of regions known to be involved in phonological processing.

## References

- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 2001; 14(2): 486-500.
- Dickey L, Kagan A, Lindsay MP, Fang J, Rowland A, Black S. Incidence and profile of inpatient stroke-induced aphasia in Ontario, Canada. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(2): 196-202.
- El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman ME, Dippel DW, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Recovery of aphasia after stroke: a 1-year follow-up study. *J Neurol* 2013a; 260(1): 166-71.
- El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Long-term prognosis of aphasia after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013b; 84(3): 310-5.
- Flamand-Roze C, Falissard B, Roze E, Maintigneux L, Beziz J, Chacon A, *et al.* Validation of a new language screening tool for patients with acute stroke: the Language Screening Test (LAST). *Stroke* 2011; 42(5): 1224-9.
- Flowers HL, Flamand-Roze C, Denier C, Roze E, Silver FL, Rochon E, *et al.* English adaptation, international harmonisation, and normative validation of the Language Screening Test (LAST). *Aphasiology* 2015; 29(2): 214-36.
- Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Kalra L, Murphy DG, Williams SC, *et al.* Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain* 2014; 137(Pt 7): 2027-39.
- Goodglass H, Kaplan E. *The assessment of aphasia and related disorders*: Lea & Febiger; 1983.
- Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain and Language* 2006; 98(1): 118-23.
- Henseler I, Regenbrecht F, Obrig H. Lesion correlates of patholinguistic profiles in chronic aphasia: comparisons of syndrome-, modality- and symptom-level assessment. *Brain* 2014; 137(3): 918-30.
- Koleck M, Gana K, Lucot C, Darrigrand B, Mazaux JM, Glize B. Quality of life in aphasic patients 1 year after a first stroke. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2016.
- Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, *et al.* The prognosis for aphasia in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21(5): 350-7.
- Mazaux J, Orgogozo J. *Echelle d'évaluation de l'aphasie adaptée du Boston Diagnostic Aphasia Examination*. EAP Editions Psychotechniques, Paris 1982.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1): 97-113.



Plowman E, Hentz B, Ellis C. Post-stroke aphasia prognosis: a review of patient-related and stroke-related factors. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(3): 689-94.

Price CJ, Hope TM, Seghier ML. Ten problems and solutions when predicting individual outcome from lesion site after stroke. *NeuroImage* 2017; 145: 200-8.

Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology* 2000; 12(4): 191-200.

Rosso C, Vargas P, Valabregue R, Arbizu C, Henry-Amar F, Leger A, *et al.* Aphasia severity in chronic stroke patients: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways. *Neurorehabilitation and neural repair* 2015; 29(3): 287-95.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15(1): 273-89.

Vigneau M, Beaucousin V, Herve P-Y, Duffau H, Crivello F, Houde O, *et al.* Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 2006; 30(4): 1414-32.

Volle E, Kinkingnehun S, Pochon JB, Mondon K, Thiebaut de Schotten M, Seassau M, *et al.* The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans. *Cereb Cortex* 2008; 18(10): 2460-9.

Watila MM, Balarabe B. Factors predicting post-stroke aphasia recovery. *J Neurol Sci* 2015; 352(1-2): 12-8.

Wilde MC. The validity of the repeatable battery of neuropsychological status in acute stroke. *The Clinical neuropsychologist* 2006; 20(4): 702-15.

Carrera E., Tononi G. Diaschisis: past, present, future *Brain*, 137 (Pt 9) (2014), pp. 2408-2422

Slater R., Reivich M., Goldberg H., Banka R., Greenberg J. Diaschisis with cerebral infarction *Stroke*, 8 (6) (1977), pp. 684-690

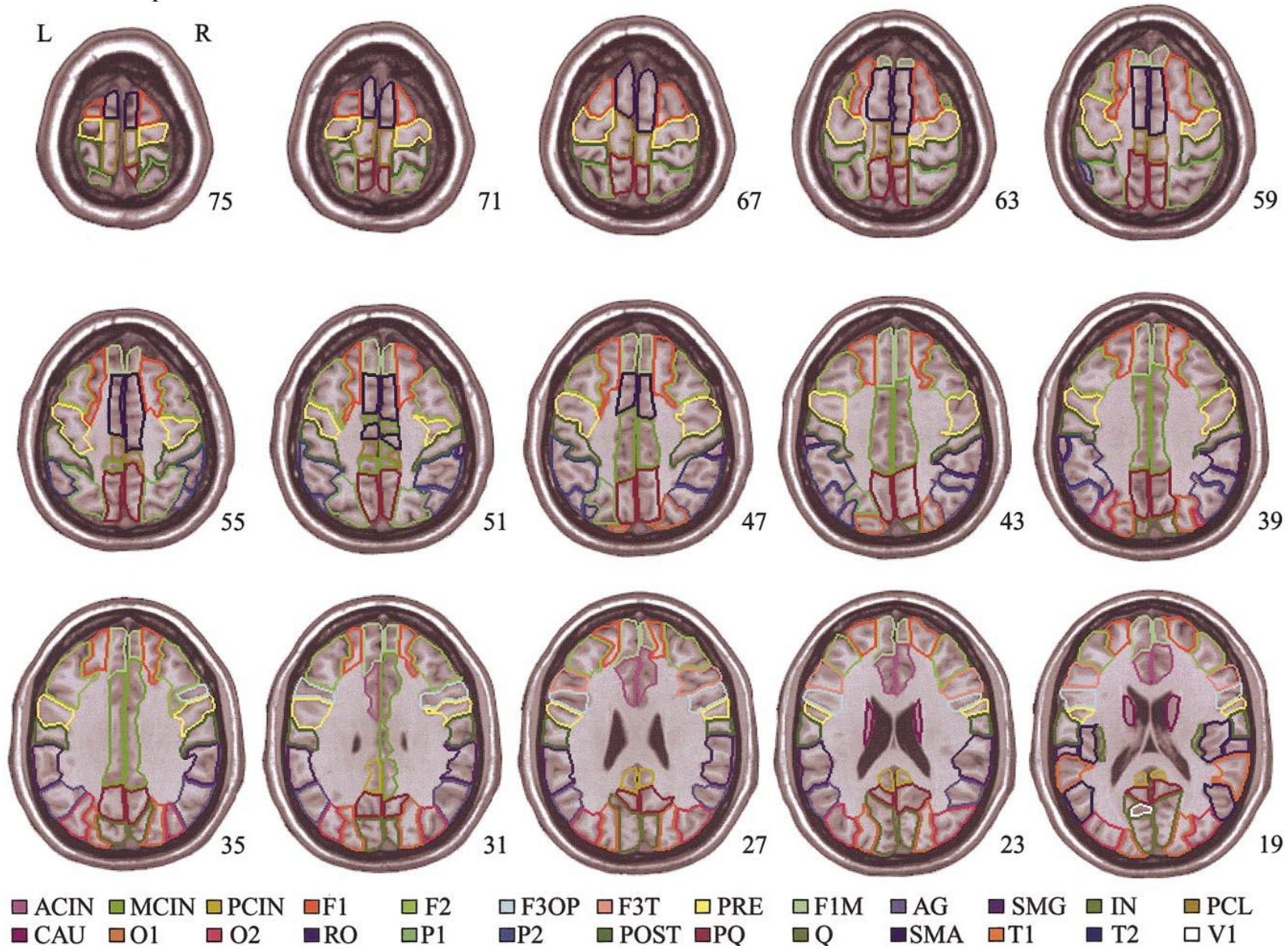
Glize B, Villain M, Laganaro M, Guehl D, Dehail P, Joseph PA, *et al.* Motor evoked potentials of upper-limbs predict aphasia recovery. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 1 juill 2018;61:e48-9.

El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MWME, Dippel DWJ, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Long-term prognosis of aphasia after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2013;84(3):310-5

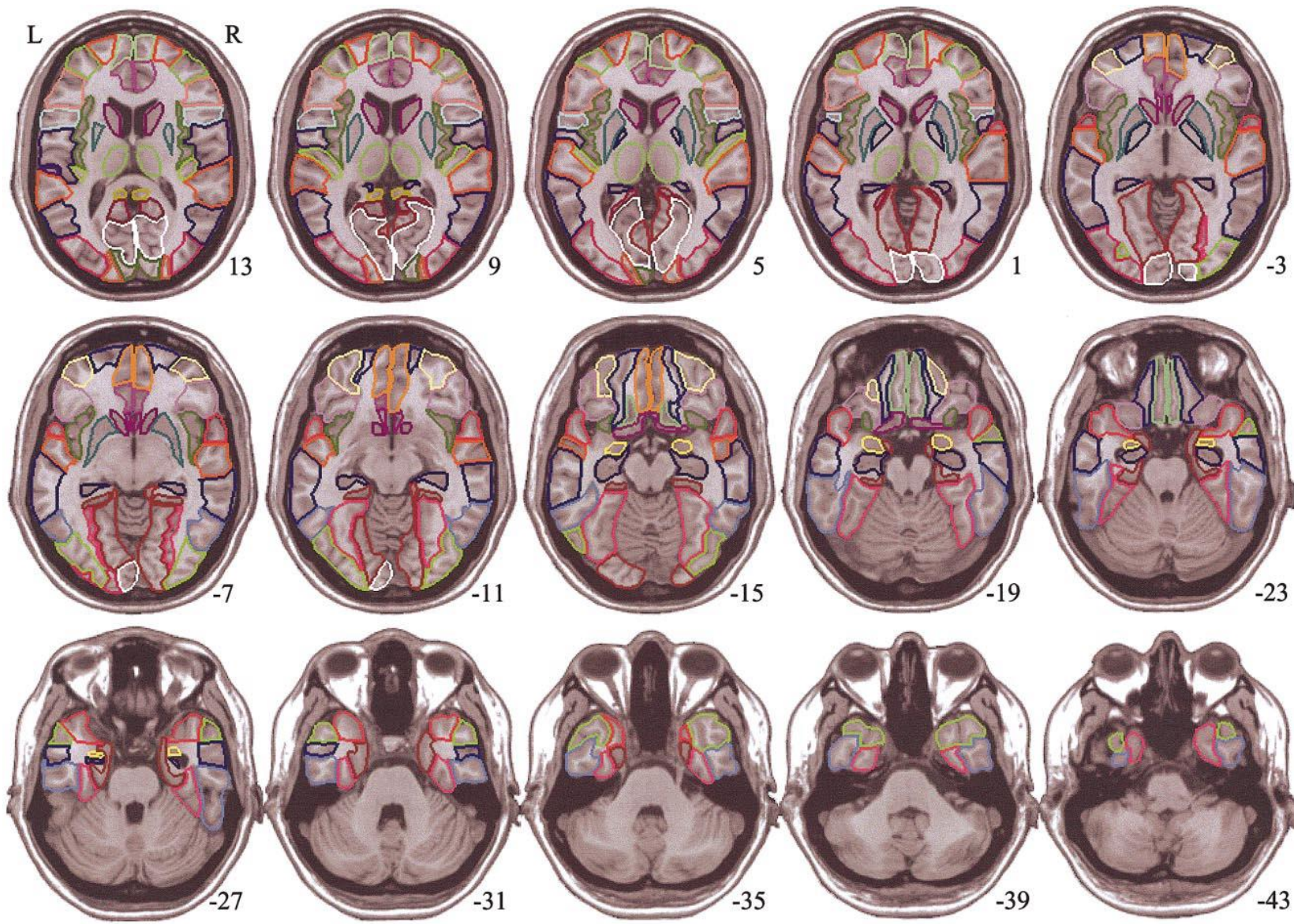
Language features in the acute phase of poststroke severe aphasia could predict the outcome. - PubMed - NCBI

Charidimou A, Kasselimis D, Varkanitsa M, Selai C, Potagas C, Evdokimidis I. Why is it difficult to predict language impairment and outcome in patients with aphasia after stroke? *J Clin Neurol*. avr 2014;10(2):75-83.

Annexe 1 : template AAL: From N. TZOURIO MAZOYER et al. 2002







- |        |        |        |       |       |       |        |       |       |        |       |       |        |
|--------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| ■ AMYG | ■ ACIN | ■ PCIN | ■ OC  | ■ F1  | ■ F1O | ■ F2   | ■ F2O | ■ F3O | ■ F3OP | ■ F3T | ■ F1M | ■ F1MO |
| ■ FUSI | ■ GR   | ■ SMG  | ■ HES | ■ HIP | ■ IN  | ■ LING | ■ CAU | ■ PUT | ■ O1   | ■ O2  | ■ O3  | ■ RO   |
| ■ PAL  | ■ PHIP | ■ PQ   | ■ Q   | ■ T1P | ■ T1  | ■ T2P  | ■ T2  | ■ T3  | ■ THA  | □ V1  |       |        |

Annexe 2: Table 1

*Table 1: Sociodemographic, clinical and imaging characteristics of all patients and patients with severe aphasia initially, at baseline and six months post-stroke (M6), p values of univariate analyses between predictors and aphasia outcome (for all patient) and aphasia recovery (for severe patients initially) six month after the stroke*

	APHASIA OUTCOME			APHASIA RECOVERY		
	Baseline: all patients N=100	M6: patients with good outcome (ASRS 4-5) N=66	P value*	Baseline: patients with severe aphasia initially (ASRS 0-2) N=69	M6: patients with good recovery (ASRS 4-5) N=35	P value*
Age: mean (SD)	66.6 (15.0)	65.6 (14.5)	NS	66.4 (14.9)	64.4 (13.8)	NS
Female N (%)	47 (47%)	32 (48%)	NS	33 (48%)	18 (51%)	NS
Level of education known N (%)			NS			NS
Low	62 (62%)	44 (67%)		41 (59%)	24 (69%)	
High	38 (38%)	22 (33%)		28 (41%)	11 (31%)	
Ischemic stroke	80 (80%)	52 (79%)	NS	55 (80%)	27 (77%)	NS
Thrombolysis N (%)	34 (34%)	24 (36%)	NS	23 (33%)	13 (37%)	NS
Initial severity of aphasia=ASRS, median (1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartile)	1 (0-3)	2 (1-4)	<b>&lt;0.001</b>	1 (0-1)	1 (1-2)	<b>&lt;0.001</b>
Lesion size median in cc, median (1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartile)	31 (16-65)	24(11.7-38.9)	<b>&lt;0.001</b>	44 (25-84)	35 (21-60)	<b>0.001</b>

\*Fisher's Exact test for binary variables, Mann Whitney U test for binary dependant variable and quantitative predictors. NS=non significant p>0.05

## Discussion

Notre étude visait à identifier des zones critiques associées à une mauvaise récupération de l'aphasie post-AVC. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En effet, plusieurs auteurs (55) (50) (65) (66) (67) ont identifié l'atteinte du gyrus temporal supérieur comme facteur de mauvais pronostic de récupération à long terme de l'aphasie post-AVC.

Cependant, notre étude est la seule à avoir différencié les patients présentant une aphasie sévère à la phase aiguë, ceux dont le pronostic est le plus incertain (5), des autres patients présentant des symptômes modérés ou légers à la phase aiguë. Effectivement, pour les patients atteints d'aphasie sévère chez lesquels la prédiction de la récupération est la plus difficile (5), nous avons mis en évidence le gyrus temporal supérieur et plus précisément le gyrus de Heschl comme aire cérébrale associée à une mauvaise récupération. Tandis que chez les patients aphasiques sans distinction de gravité, les aires cérébrales associées à une mauvaise récupération étaient le putamen, le gyrus temporal supérieur (plus précisément le gyrus de Heschl), l'insula et l'opercule rolandique.

Ces résultats permettent une meilleure compréhension des voies langagières susceptibles d'être modifiées lors d'un AVC et donc de mieux distinguer les zones cérébrales associées à une récupération médiocre de l'aphasie post-AVC. Ainsi, nos résultats témoignent d'une implication forte de structures connues pour être impliquées dans la voie dorsale phonologique. Ceci est ainsi vrai même pour des tâches spécifiques de production, y compris de production sémantique comme la tâche de fluence sémantique (noms d'animaux) dont les mauvaises performances impliquent des zones superposables à celles d'une tâche de fluence par lettre, donc mettant en jeu des fonctions exécutives, de phonologie et de production.

De nombreuses régions du cerveau au-delà des zones de Broca et de Wernicke interviennent dans le langage, sa production et sa compréhension. Celles-ci s'articulent en réseaux reliés par différents faisceaux de fibres nerveuses.

Anatomiquement, le cortex auditif est localisé en grande partie dans le lobe temporal. Le cortex auditif est organisé en aire primaire, secondaire et tertiaire.

Le gyrus de Heschl correspond au cortex auditif primaire. Il est situé à la face supérieure du gyrus temporal supérieur. L'aire de Wernicke correspond au cortex auditif secondaire ou aire de la ceinture. Ces aires permettent la compréhension et la catégorisation des mots.

La zone de Wernicke est généralement définie comme incluant le gyrus temporal supérieur postérieur (STG) et, selon les définitions, peut inclure le gyrus supramarginal adjacent (SMG), le gyrus temporal moyen (MTG) et / ou le gyrus angulaire.

Kertesz et al. (68) ont, quant à eux, pu mettre en évidence que la structure la plus systématiquement impliquée dans une mauvaise récupération de l'aphasie était le gyrus temporal supérieur et qu'en cas de récupération médiocre, le gyrus temporal moyen et le gyrus supra marginal étaient plus significativement impliqués.

Pour Rosso et al. (64), un mauvais pronostic serait donc prédit par des lésions corticales spécifiques, en particulier du gyrus temporal supérieur comme retrouvé dans notre étude, mais aussi par une atteinte de la substance blanche (faisceau arqué et le faisceau fronto-occipital-inférieur) (64) et des voies du langage (69) (70). Cependant, à ce jour, aucune étude ne permet à la fois d'explorer les régions de substance grise lésées ou déconnectées et la récupération. Ainsi, une région peut ne pas être lésée, alors que sa déconnexion peut participer grandement aux symptômes. Dans notre étude, l'absence d'analyse DTI ne nous permettait pas d'explorer au niveau individuel une cartographie de disconnexion et donc un pronostic issu d'une prise en compte à la fois des lésions des aires cérébrales connues pour être impliquées dans le langage et des disconnexions sans lésions, mais entraînant un fonctionnement anormal de ces aires.

Cependant, certaines limites sont à souligner dans notre étude. Il existe un biais de mesure lié aux imageries cérébrales des patients. En effet, elles ont été réalisées à l'aide de deux types d'IRM (l'une de 3T et les autres de 1,5T). Il existe donc une variabilité des séquences réalisées (résolution spatiale ou épaisseur de coupe). Cette variabilité pourrait être à l'origine d'imprécisions dans la mesure du volume des lésions d'AVC. De plus, la normalisation a été réalisée sur les séquences de diffusions. Cependant, une étude récente montre qu'une telle approche est assez similaire aux résultats que nous aurions pu obtenir à partir d'une normalisation faite sur des imageries T1 3D (71).

De plus, les mesures de volume ont été réalisées manuellement et contrôlées pour chaque patient par deux examinateurs entraînés afin de limiter le risque d'erreur. En effet, ces mesures ont été réalisées manuellement car il n'existe pas de méthode semi-automatique ou automatique permettant de différencier des anomalies de signal similaires qui correspondent aux lésions ischémiques ou à de l'œdème péri-lésionnel. Cet œdème devait être exclu de l'analyse pour ne pas biaiser le résultat.

## **Conclusion**

Dans notre étude, nous avons pour la première fois réalisé une distinction claire entre les zones cruciales pour la récupération de l'aphasie chez les patients sévères à la phase aiguë et les zones impliquées dans la sévérité finale de l'aphasie, quelle que soit l'atteinte initiale. Nos résultats soulignent qu'une atteinte du gyrus temporal supérieur est associée à une mauvaise récupération de l'aphasie post-AVC. De plus, ils semblent souligner une implication des réseaux connus pour être impliqués dans les processus phonologiques, ce qui est concordant avec les données issues des analyses comportementales (72) (73) et avec les données électrophysiologiques (74). La valeur de cette étude tient dans le fait qu'elle permet de proposer à l'avenir aux patients une rééducation adaptée à leurs lésions. Une exploration plus complète, notamment des disconnexions et des atteintes des réseaux de substance blanche, ainsi que des modifications fonctionnelles est nécessaire pour tenir compte de l'intégralité des perturbations des réseaux du langage dans les suites d'une lésion cérébrale.

## Références bibliographiques

1. Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Kalra L, Murphy DGM, Williams SCR, et al. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain*. juill 2014;137(7):2027-39.
2. Pedersen PM, Raaschou HO. Aphasia in Acute Stroke: Incidence, Determinants, and Recovery. :8.
3. Koleck M, Gana K, Lucot C, Darrigrand B, Mazaux J-M, Glize B. Quality of life in aphasic patients 1 year after a first stroke. *Qual Life Res*. 1 janv 2017;26(1):45-54.
4. Lam JMC, Wodchis WP. The relationship of 60 disease diagnoses and 15 conditions to preference-based health-related quality of life in Ontario hospital-based long-term care residents. *Med Care*. avr 2010;48(4):380-7.
5. El Hachoui H, Lingsma HF, Sandt-Koenderman ME, Dippel DWJ, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Recovery of aphasia after stroke: a 1-year follow-up study. *Journal of Neurology*. janv 2013;260(1):166-71.
6. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. The Prognosis for Aphasia in Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1 juill 2012;21(5):350-7.
7. M.M. W, S.A. B. Factors predicting post-stroke aphasia recovery. *Journal of the Neurological Sciences*. mai 2015;352(1-2):12-8.
8. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after Stroke: Type, Severity and Prognosis. *Cerebrovascular Diseases*. 2004;17(1):35-43.
9. Croquelois A, Wintermark M, Reichhart M, Meuli R, Bogousslavsky J. Aphasia in hyperacute stroke: language follows brain penumbra dynamics. *Ann Neurol*. sept 2003;54(3):321-9.
10. Charidimou A, Kasselimis D, Varkanitsa M, Selai C, Potagas C, Evdokimidis I. Why is it difficult to predict language impairment and outcome in patients with aphasia after stroke? *J Clin Neurol*. avr 2014;10(2):75-83.
11. Démonet J-F. Langage et cerveau : vingt ans d'imagerie fonctionnelle.
12. Planton S, Démonet J-F. Neurophysiologie du langage : apports de la neuro-imagerie et état des connaissances, *Neurophysiology of language: contributions from neuroimaging and state of the art*. *Revue de neuropsychologie*. 2012;me 4(4):255-66.
13. Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from Aphasia and Neglect. *CED*. 1999;9(Suppl. 5):6-22.
14. The Prognosis for Aphasia in Stroke - ScienceDirect
15. Aphasia in acute stroke and relation to outcome - Laska - 2001 - *Journal of Internal Medicine* - Wiley Online Library



16. Basso A, Capitani E, Moraschini S. Sex Differences in Recovery from Aphasia. *Cortex*. 1 oct 1982;18(3):469-75.
17. Basso A, Capitani E, Zanobio ME. Pattern of recovery of oral and written expression and comprehension in aphasic patients. *Behavioural Brain Research*. 1 oct 1982;6(2):115-28.
18. Engelter Stefan T., Gostynski Michal, Papa Susanna, Frei Maya, Born Claudia, Ajdacic-Gross Vladeta, et al. Epidemiology of Aphasia Attributable to First Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 juin 2006;37(6):1379-84.
19. Hier DB, Yoon WB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Gender and Aphasia in the Stroke Data Bank. *Brain and Language*. 1 juill 1994;47(1):155-67.
20. Kyrozis A, Potagas C, Ghika A, Tsimpouris PK, Virvidaki ES, Vemmos KN. Incidence and predictors of post-stroke aphasia: The Arcadia Stroke Registry. *European Journal of Neurology*. 2009;16(6):733-9.
21. Kang EK, Sohn HM, Han M-K, Kim W, Han TR, Paik N-J. Severity of Post-stroke Aphasia According to Aphasia Type and Lesion Location in Koreans. *Journal of Korean Medical Science*. 2010;25(1):123.
22. EPIDEMIOLOGY OF APHASIC AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN STROKE | *Brain* | Oxford Academic
23. Basso A. Prognostic factors in aphasia. *Aphasiology*. 1 juill 1992;6(4):337-48.
24. Pizzamiglio L, Mammucari A, Razzano C. Evidence for sex differences in brain organization in recovery in aphasia. *Brain and Language*. 1 juill 1985;25(2):213-23.
25. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. | *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*
26. Inatomi Y, Yonehara T, Omiya S, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Aphasia during the Acute Phase in Ischemic Stroke. *CED*. 2008;25(4):316-23.
27. Seniów J, Litwin M, Leśniak M. The relationship between non-linguistic cognitive deficits and language recovery in patients with aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 août 2009;283(1):91-4.
28. Godefroy O., Dubois C., Debachy B., Leclerc M., Kreisler A. Vascular Aphasias. *Stroke*. 1 mars 2002;33(3):702-5.
29. Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mai 2008;79(5):530-4.
30. Lendrem W, Lincoln NB. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 1985;48(8):743-8.
31. Pickersgill MJ, Lincoln NB. Prognostic indicators and the pattern of recovery of communication in aphasic stroke patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 1983;46(2):130-9.

32. Vukovic M, Vuksanovic J, Vukovic I. Comparison of the recovery patterns of language and cognitive functions in patients with post-traumatic language processing deficits and in patients with aphasia following a stroke. *Journal of Communication Disorders*. nov 2008;41(6):531-52.
33. Rogalski Y, Altmann LJP, Plummer-D'Amato P, Behrman AL, Marsiske M. Discourse coherence and cognition after stroke: A dual task study. *Journal of Communication Disorders*. 1 mai 2010;43(3):212-24.
34. Fillingham JK, Sage K, Ralph † MAL. The treatment of anomia using errorless learning. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1 avr 2006;16(2):129-54.
35. Connor LT, Obler LK, Tocco M, Fitzpatrick PM, Albert ML. Effect of Socioeconomic Status on Aphasia Severity and Recovery. *Brain and Language*. 1 août 2001;78(2):254-7.
36. Lecours A, Mehler J, Parente MA, Caldeira A, Cary L, Castro MJ, et al. Illiteracy and brain damage—1. Aphasia testing in culturally contrasted populations (control subjects). *Neuropsychologia*. 1 janv 1987;25(1, Part 2):231-45.
37. Chapey R, Duchan JF, Elman RJ, Garcia LJ, Kagan A, Lyon JG, et al. Life Participation Approach to Aphasia: A Statement of Values for the Future. *ASHA Leader*. 1 févr 2000;5(3):4.
38. Aphasia following a stroke: recovery and recommendations for rehabilitation. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 24 déc 2013;164(08):292-8.
39. Basso A, Capitani E, Vignolo LA. Influence of Rehabilitation on Language Skills in Aphasic Patients: A Controlled Study. *Arch Neurol*. 1 avr 1979;36(4):190-6.
40. Lazar Ronald M., Minzer Brandon, Antoniello Daniel, Festa Joanne R., Krakauer John W., Marshall Randolph S. Improvement in Aphasia Scores After Stroke Is Well Predicted by Initial Severity. *Stroke*. 1 juill 2010;41(7):1485-8.
41. Mazzoni M, Vista M, Pardossi L, Avila L, Bianchi F, Moretti P. Spontaneous evolution of aphasia after ischaemic stroke. *Aphasiology*. 1 juill 1992;6(4):387-96.
42. El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman ME, Dippel DWJ, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Recovery of aphasia after stroke: a 1-year follow-up study. *J Neurol*. 1 janv 2013;260(1):166-71.
43. Recovery in treated aphasia in the first year post-stroke. | *Stroke*
44. Influence of Size and Site of Cerebral Lesions on Spontaneous Recovery of Aphasia and on Success of Language Therapy - *ScienceDirect*
45. Naeser MA, Baker EH, Palumbo CL, Nicholas M, Alexander MP, Samaraweera R, et al. Lesion Site Patterns in Severe, Nonverbal Aphasia to Predict Outcome With a Computer-Assisted Treatment Program. *Arch Neurol*. 1 nov 1998;55(11):1438-48.
46. Neuroimaging and Language Recovery in Stroke
47. Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estabrooks N, Stiassny-Eder D, Albert ML. SEVERE

NONFLUENCY IN APHASIA: ROLE OF THE MEDIAL SUBCALLOSAL FASCICULUS AND OTHER WHITE MATTER PATHWAYS IN RECOVERY OF SPONTANEOUS SPEECH. *Brain*. 1 févr 1989;112(1):1-38.

48. Mazzocchi F, Vignolo LA. Localisation of lesions in aphasia: clinical-CT scan correlations in stroke patients. *Cortex*. déc 1979;15(4):627-53.

49. Kertesz A, Harlock W, Coates R. Computer tomographic localization, lesion size, and prognosis in aphasia and nonverbal impairment. *Brain Lang*. juill 1979;8(1):34-50.

50. Sul B, Kim JS, Hong BY, Lee KB, Hwang WS, Kim YK, et al. The Prognosis and Recovery of Aphasia Related to Stroke Lesion. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2016;40(5):786.

51. Ilona Henseler, Frank Regenbrecht, Obrig H. Lesion correlates of patholinguistic profiles in chronic aphasia: comparisons of syndrome-, modality- and symptom-level assessment. *Brain*. mars 2014;137(3):918-30.

52. Hanlon RE, Lux WE, Dromerick AW. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 1999;66(3):365-9.

53. Kertesz A, Lau WK, Polk M. The Structural Determinants of Recovery in Wernicke's Aphasia. *Brain and Language*. 1 févr 1993;44(2):153-64.

54. Bruce Parkinson R, Raymer A, Chang Y-L, FitzGerald DB, Crosson B. Lesion characteristics related to treatment improvement in object and action naming for patients with chronic aphasia. *Brain and Language*. 1 août 2009;110(2):61-70.

55. Selnes OA, Knopman DS, Niccum N, Rubens AB, Larson D. Computed tomographic scan correlates of auditory comprehension deficits in aphasia: a prospective recovery study. *Ann Neurol*. mai 1983;13(5):558-66.

56. Naeser MA, Helm-Estabrooks N, Haas G, Auerbach S, Srinivasan M. Relationship Between Lesion Extent in « Wernicke's Area » on Computed Tomographic Scan and Predicting Recovery of Comprehension in Wernicke's Aphasia. *Archives of Neurology*. 1 janv 1987;44(1):73-82.

57. Fridriksson J, den Ouden D-B, Hillis AE, Hickok G, Rorden C, Basilakos A, et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain*. 1 mars 2018;141(3):848-62.

58. Heiss W-D, Thiel A, Kessler J, Herholz K. Disturbance and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *NeuroImage*. nov 2003;20:S42-9.

59. Neuroanatomy for Speech-Language Pathology and Audiology - Matthew H Rouse - Google Livres

60. Kim YH, Ko MH, Parrish TB, Kim HG. Reorganization of cortical language areas in patients with aphasia: A functional MRI study. *Yonsei medical journal*. 1 janv 2002;43(4):441-5.

61. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. - PubMed - NCBI

62. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Beauchamp NJ, Gailloud P, Murphy K, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain*. mai 2002;125(Pt 5):1094-104.
63. Hillis AE, Barker PB, Wityk RJ, Aldrich EM, Restrepo L, Breese EL, et al. Variability in subcortical aphasia is due to variable sites of cortical hypoperfusion. *Brain Lang*. juin 2004;89(3):524-30.
64. Aphasia severity in chronic stroke patients: a combined disconnection in the dorsal and ventral language pathways. - PubMed - NCBI.
65. the structural determinants of recovery in wernicke's aphasia.pdf.
66. Hanlon RE, Lux WE, Dromerick AW. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 1999;66(3):365-9.
67. Karbe H, Thiel A, Weber-Luxenburger G, Herholz K, Kessler J, Heiss W-D. Brain Plasticity in Poststroke Aphasia: What Is the Contribution of the Right Hemisphere? *Brain and Language*. 1 sept 1998;64(2):215-30.
68. Kertesz A. Lesion size and location in recovery from aphasia. *Journal of Neurolinguistics*. 1988;3(1):49-61.
69. Josse G, Tzourio-Mazoyer N. Hemispheric specialization for language. *Brain Res Brain Res Rev*. janv 2004;44(1):1-12.
70. Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, Metcalf NV, Chacko RV, Weinberger K, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 juill 2016;113(30):E4367-76.
71. Zavanone C, Samson Y, Arbizu C, Dupont S, Dormont D, Rosso C. Critical brain regions related to post-stroke aphasia severity identified by early diffusion imaging are not the same when predicting short- and long-term outcome. *Brain Lang*. 2018;186:1-7.
72. Language features in the acute phase of poststroke severe aphasia could predict the outcome. - PubMed - NCBI
73. El Hachioui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MWME, Dippel DWJ, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Long-term prognosis of aphasia after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2013;84(3):310-5.
74. Glize B, Villain M, Laganaro M, Guehl D, Dehail P, Joseph PA, et al. Motor evoked potentials of upper-limbs predict aphasia recovery. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 1 juill 2018;61:e48-9.

# Annexes



Service de la formation 3ème cycle

## Conclusion :

Cette étude a identifié des zones critiques associée à la récupération de l'aphasie. Il s'agit essentiellement du gyrus temporal supérieur pour les patients atteints d'une aphasie sévère initiale. Ces résultats sont conformes aux précédents résultats de la littérature, mais il s'agit de la première étude qui distingue les patients sévères initialement, dont le pronostic est le plus incertain, et qui analyse ce changement de façon longitudinale.

Clermont-Ferrand, le 18.3.2018  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 06.03.18  
Le Président du Jury

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Emmanuel Coudeyre'.



## Serment d'Hippocrate

### **(Conseil national de l'ordre des médecins) SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

---

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maitres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MA.TRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**LESION LOCATIONS ASSOCIATED WITH OUTCOMES FOR POST STROKE APHASIA**

Thèse Médecine – UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont Ferrand

**Résumé**

*Introduction et Objectif :* Plusieurs études ont identifié comme facteurs pronostiques du rétablissement de l'aphasie l'âge ou le sexe du patient, la latéralité et la taille de la lésion, le sous type d'AVC, la sévérité initiale de l'aphasie. Cependant, il reste encore des difficultés à prédire la récupération de l'aphasie chez les patients atteints initialement d'une aphasie sévère. Le but de cette étude était donc de localiser les lésions associées à une récupération dans une cohorte de patients aphasiques.

*Méthode :* 100 patients aphasiques ont été inclus dans les 14 jours suivant un premier AVC hémorragique ou ischémique de l'hémisphère gauche. Ces patients avaient des séquences d'IRM analysables.

La sévérité de l'aphasie a été déterminée en utilisant l'échelle d'évaluation de la sévérité de l'aphasie (ASRS) à la phase aiguë puis à 6 mois post AVC. Une aphasie est définie comme sévère par un score ASRS inférieur à 3. Une bonne récupération à 6 mois était définie par un ASRS de 4 ou 5. Les performances langagières ont aussi été analysées. Dans un premier temps, des images pondérées en diffusion axiale ou en T2\* (d'hémorragie intra-cérébrale) ont été importées. Les régions des lésions d'intérêt ont été dessinées à la main, en aveugle par rapport aux données cliniques. Les images ont été ensuite normalisées comparativement à un modèle de cerveau standard dans un espace MNI et appliquées sur un modèle adapté.

Les cartes de lésions normalisées ont été analysées selon une approche VLSM (voxel-based lesion-symptom mapping), qui superpose les informations comportementales, à l'information voxel sur les lésions binaires. Les cartes qui résultent de ces travaux ont été corrigées pour des comparaisons multiples.

*Résultats :* Pour tous les patients, un meilleur résultat concernant la récupération de l'aphasie était significativement associé ( $p < 0,01$ ) à l'absence d'atteinte des zones suivantes de l'hémisphère gauche : putamen, gyrus temporal transverse (Helsch), insula, opercule rolandique.

Chez les patients avec une aphasie initiale sévère (patients pour lesquels la prévision est la plus complexe), une mauvaise récupération, c'est-à-dire un score ASRS à 6 mois inférieur à 4, était significativement associée ( $p < 0,05$ ) à une lésion du putamen et du gyrus temporal transverse (Helsch).

*Conclusion :* Cette étude a identifié des zones critiques associées à la récupération de l'aphasie. Il s'agit essentiellement du gyrus temporal supérieur pour les patients atteints d'une aphasie sévère initiale. Ces résultats sont conformes aux précédents résultats de la littérature, mais il s'agit de la première étude qui distingue les patients sévères initialement, dont le pronostic est le plus incertain, et qui analyse ce changement de façon longitudinale.

**Mots clés :** Aphasie ; IRM ; Récupération ; Prédiction

**Jury :**

Président : Professeur Emmanuel COUDEYRE  
Membres du Jury : Professeur Maria-Livia FANTINI  
Professeur Jean Jacques LEMAIRE  
Docteur Bertrand GLIZE  
Docteur Emmanuel CHABERT

**Date de la soutenance :** Thèse soutenue publiquement le 01 avril 2019

**Adresse de l'auteur :**