



**HAL**  
open science

# Déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde et cognitif post-AVC : l'étude IDEA

Jeanne Martin

► **To cite this version:**

Jeanne Martin. Déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde et cognitif post-AVC : l'étude IDEA. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03038388

**HAL Id: dumas-03038388**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03038388>**

Submitted on 3 Dec 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 de Picardie – Jules Verne**

**UFR de Médecine d'Amiens**

Année 2020

Thèse n°2020–136

**DETERMINANTS NEURORADIOLOGIQUES DU  
STATUT AMYLOIDE ET COGNITIF POST-AVC.  
L'ETUDE IDEA3.**

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Mélanie BARBAY

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Neurologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 Octobre 2020

Par

**Jeanne Martin**

**Membres du Jury :**

**Président du Jury :** Monsieur le Professeur Godefroy

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Meyer

Monsieur le Professeur Constans

Monsieur le Professeur Szurhaj

Madame le Docteur Barbay



## **REMERCIEMENTS :**

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Neurologie)*

*Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).*

*Chef du Service de Neurologie*

*Pôle "Autonomie"*

*Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

Cher professeur,

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Je vous remercie pour votre accueil dans le service de neurologie, votre enseignement tout au long de mon internat, et bien sûr l'aide précieuse que vous m'avez apportée pour la réalisation des analyses statistiques de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Marc-Etienne MEYER  
*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*  
*(Médecine nucléaire et traitement d'image)*  
*Chef du service de médecine nucléaire et traitement de l'image*  
*Pôle Imagerie*

Cher professeur,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie d'avoir partagé des données recueillies et analysées au sein de votre service de médecine nucléaire, me permettant ainsi l'accomplissement de ce travail.

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'IRM de recherche du GIE Faire Face*

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Radiologie et Imagerie médicale)*

*Pôle Imagerie*

Cher professeur,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre bienveillance et pour les connaissances neuroradiologiques que vous avez pu m'apporter, qui ont contribué à générer mon intérêt pour ce domaine.

Monsieur le Professeur William SZURHAJ  
*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*  
*(Physiologie)*  
*Chef du Service de Neurophysiologie Clinique*

Cher professeur,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement au sein du service des explorations fonctionnelles du système nerveux qui m'a beaucoup apporté, et pour avoir partagé votre enthousiasme pour la neurophysiologie.

Madame le Docteur Mélanie BARBAY

*Praticien Hospitalier*

*(Neurologie)*

Mélanie,

Tu m'as fait l'honneur d'être la directrice de cette thèse.

Je suis profondément reconnaissante de l'écoute, la franchise et la patience dont tu as fait preuve lors de l'encadrement de cette thèse. A travers ce travail, tu as participé à me faire apprécier la recherche clinique, et à ma formation par la pertinence de tes remarques. Cela a été un plaisir de travailler à tes côtés.



Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale des services de neurovasculaire, de neurologie générale, et du service des EFSN, qui ont amplement contribué à ma formation, en particulier Dr Lamy, Dr Canaple, Audrey, Claire qui ont assisté à mes premiers pas en tant qu'interne au CHU. Mais aussi Alexandre, Ines, Daniela, Emmanuel, Bertille, Philippe, Yacine, Simone, Dr TIR, et Dr Al Khedr.

Je remercie tous mes cointernes, et amis, avec qui j'ai eu la chance de passer mon internat: Fred, Carole, Clara, Wiwi (tu m'as quand même beaucoup appris, merci), Mickael, Elisa, Miloud, Julia, Eva, Alexis, Lydia, Laclanche, Yann, Mathilde, Younes et tous les autres.

Je remercie toute ma famille, qui m'a toujours soutenue et entourée, et sans laquelle je n'aurais sûrement pas pu faire tout ça : mes parents, mes sœurs, mon frère, et mon beau frère. En particulier ma mère qui m'a donné le goût de la pratique hospitalière et du soin, et Clotilde qui m'a ouvert la voie de la médecine, et qui dès mon stage de P2, a toujours été mon modèle de bienveillance envers les patients.

Je remercie mes grand-parents, en particulier Papoune pour avoir permis à cette thèse d'être plus lisible, et Poupa qui m'a transmis sa passion pour les sciences et sa rigueur. Je remercie également ma marraine pour son soutien, mes tantes, oncles, cousines, cousins, nièce et neveu.

Thomas, ça va être difficile d'exprimer sur quelques lignes, à quel point j'ai eu la chance de t'avoir à mes côtés pour partager notre nouvelle vie amiénoise, et comment tu as toujours su t'y prendre pour me donner un peu de ta motivation et ton enthousiasme surdimensionné pour traverser l'internat. Je te remercie pour ton écoute, pour ta patience, pour tes conseils, pour ton amour, pour ton humour (ca je suis moins sûre), et pour tout le reste.

Je remercie tous mes amis, ceux qui m'ont accompagné lors de mon externat, et pas que : Louise, Alexandre, Erwan, Nico, Fédé, Quentin, Eloi, Richni, Solène, Marine et tous les autres.

Merci à mes amis qui m'ont accompagnée dans ma scolarité : Roxane qui est présente depuis le début, Aude, Louise, Guillaume, Thomas.

Merci à mes amis amiénois : Albane, Hugo, Ambre, Arnaud, Claire, Hortense, Flavio, Ines, Quentin, Caroline, qui ont su particulièrement me faire apprécier ces dernières années, et pour m'avoir soutenue lors de la rédaction de la thèse, à des moments parfois impromptus.

Enfin, merci à Etienne, pour son aide et pour avoir participé au recueil et l'analyse des données de *la* TEP, qui a grandement contribué à l'accomplissement de ce travail (j'avais promis).

## Table des matières

1. Introduction .....	12
1.1 Généralités.....	12
1.2.1 Déterminants neuroradiologiques : rôle des microsaignements.....	13
1.2.2 Déterminants neuroradiologiques : rôle des espaces dilatés de Virchow Robin.....	13
1.2.3.Rôle de l'amyloïdopathie dans les troubles neurocognitifs post-AVC.....	14
1.2 Objectifs .....	14
2. Matériels et méthodes .....	15
2.1 Population .....	15
2.2 Phase aiguë .....	15
2.3 Visite de pré inclusion et inclusion .....	16
2.4 Bilan neuropsychologique .....	17
2.5 IRM cérébrale .....	17
2.5.1 Technique.....	17
2.5.2 Analyse.....	18
2.5.2.1 Espaces dilatés de Virchow Robin.....	18
2.5.2.2 Microsaignements.....	19
2.5.2.3 Hémosidérose .....	19
2.5.2.4 Anomalies de substance blanche.....	20
2.5.2.5 Atrophie médiotemporale.....	20
2.6 TEP amyloïde.....	21
2.6.1 Technique.....	21
2.6.2 Analyse.....	21
2.7 Statistiques.....	22
2.7.1 Analyse des facteurs neuroradiologiques et du statut amyloïde .....	22
2.7.1.1 Espaces dilatés de Virchow Robin .....	22
2.7.1.2 Microsaignements .....	23
2.7.1.3 Hémosidérose .....	24
2.7.1.4 Anomalies de substance blanche .....	24
2.7.1.5 Atrophie médiotemporale .....	25
2.7.1.6 Création d'un score composite .....	25
2.7.2 Analyses des indicateurs de neuroimagerie, du statut amyloïde et des performances cognitives.....	25
2.7.2.1 Performances cognitives et statut amyloïde.....	25
2.7.2.2 Performances cognitives et indicateurs de neuroimagerie.....	25
3. Résultats .....	26

3.1 Données démographiques et cliniques.....	26
3.2 Statut amyloïde.....	29
3.3 Analyses des indicateurs de neuroimagerie et du statut amyloïde.....	29
3.3.1 Espaces dilatés de Virchow Robin.....	29
3.3.2 Microsaignements.....	30
3.3.3 Hémosidérose.....	32
3.3.4 Anomalies de substance blanche.....	33
3.3.5 Atrophie médiotemporale.....	34
3.3.6 Score composite.....	34
3.4 Analyses des indicateurs de neuroimagerie, du statut amyloïde et des performances cognitives .....	35
3.4.1 Analyse des performances cognitives et du statut amyloïde .....	35
3.4.2 Analyse des performances cognitives et des indicateurs de neuroimagerie.....	36
4. Discussion.....	37
5. Conclusion.....	43
6. Annexes.....	43
Annexe 1.....	44
Annexe 2.....	46
Annexe 3.....	47
Annexe 4.....	48
Annexe 5.....	49
Annexe 6.....	50
Annexe 7.....	51
Annexe 8.....	52
Annexe 9.....	53
7. Références.....	54

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Généralités

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la deuxième cause de décès et d'incapacité dans le monde [1]. De 2010 à 2017, une augmentation de la prévalence des AVC normalisée sur l'âge a été observée, résultant d'une augmentation de l'espérance de vie et d'une diminution de la mortalité des patients ayant présenté un AVC [2]. Le nombre de patients présentant un trouble neurocognitif post-AVC a également augmenté constituant un problème de santé publique majeur [3-4]. Les troubles neurocognitifs post-AVC sont fréquents. En effet, plus de la moitié des patients post-AVC présente des troubles neurocognitifs correspondant à des troubles neurocognitifs légers dans deux tiers des cas, et à des troubles majeurs dans un tiers des cas [5]. La présence de troubles neurocognitifs post-AVC, qu'ils soient majeurs ou légers, exposent à un pronostic plus défavorable, augmentant la mortalité [6], majorant le risque d'incapacité, d'institutionnalisation [7-8], et le risque d'événements vasculaires [9-10].

L'étiologie des troubles neurocognitifs post-AVC résulte de multiples facteurs. Bien que les lésions vasculaires liées à l'AVC index ont un rôle capital dans l'émergence des troubles cognitifs, celles-ci ne sont responsables de troubles cognitifs majeurs que dans la moitié des cas [11]. D'autres facteurs ont également un rôle, comme la présence de lésions vasculaires dites « silencieuses » antérieures à l'AVC [12] mais également de possible lésions neurodégénératives sous-jacentes. Ainsi, on estime qu'environ un tiers des troubles neurocognitifs majeurs post-AVC résulterait d'une maladie d'Alzheimer associée à la pathologie vasculaire [13].

Les facteurs de risque de troubles neurocognitifs d'origine vasculaire ont été bien identifiés. Une méta-analyse réalisée en 2009 avait montré que les principaux facteurs de risques de troubles neurocognitifs majeurs vasculaires significatifs étaient : le sexe féminin, un bas niveau d'éducation, le diabète, la présence de fibrillation auriculaire, la présence d'un trouble phasique, le caractère hémorragique de l'AVC, une atteinte hémisphérique gauche, un antécédent d'AVC, des AVC récurrents, une leucopathie vasculaire, une atrophie cérébrale et une atrophie médio-temporale [14]. Peu d'études ont cependant évalué les facteurs de risques de troubles neurocognitifs légers, avec des résultats moins concluants [15-16].

Concernant les déterminants neuroradiologiques des troubles neurocognitifs post-AVC, une étude récente [17] avait mis en évidence les facteurs suivants: le volume lésionnel, la localisation de l'AVC selon des localisations stratégiques (faisceaux cortico-spinal droit,

thalamus antéro-médial gauche, faisceau arqué gauche, gyrus frontal moyen gauche, lobe cérébelleux postéro-inferieur gauche), le volume cérébral total et l'atrophie médio-temporale. Dans une revue de la littérature récente sur les déterminants neuroradiologiques des troubles neurocognitifs post-AVC [18], certains facteurs neuroradiologiques restent controversés, comme les microsaignements cérébraux et les espaces dilatés de Virchow Robin.

### **1.2.1 Déterminants neuroradiologiques : rôle des microsaignements cérébraux**

La topographie des microsaignements est sous-tendue par la pathologie vasculaire sous-jacente. Il est classiquement retenu que lorsque les microsaignements sont en lien avec une maladie des petits vaisseaux, leur topographie est sous corticale, alors que lorsque qu'ils sont en lien avec une angiopathie amyloïde, leur distribution est lobaire [19-20]. Une revue de la littérature (Annexe 1) montre que dans la population générale la population générale, leur présence et leur nombre seraient des facteurs prédictifs d'apparition de troubles neurocognitifs [21–26]. La localisation des microsaignements notamment la localisation lobaire, serait associée plus particulièrement à une atteinte des fonctions exécutives [24]. Peu d'études ont exploré le rôle des microsaignements cérébraux en tant que déterminants lésionnels des troubles neurocognitifs post-AVC. Une étude [27] avait montré une association entre le nombre de microsaignements et l'atteinte des fonctions cognitives mais elle était limitée par un faible effectif. Une autre étude avait évalué le rôle des microsaignements dans les troubles neurocognitifs mais avec une batterie d'évaluations neuropsychologiques incomplète [28]. Enfin, une étude réalisée sur une cohorte de 72 patients post-AVC retrouvait une association significative entre la présence et le nombre de microsaignements lobaires et l'atteinte des fonctions exécutives [29].

### **1.2.2 Déterminants neuroradiologiques : rôle des espaces dilatés de Virchow Robin**

Les espaces dilatés de Virchow Robin, sont quantitativement associés à l'âge [30-31], à la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'hypertension artérielle [31], et aux autres marqueurs des maladies des petits vaisseaux [32]. Il a également été décrit une association avec les amyloïdopathies cérébrales se basant sur leur profil de distribution : dans l'angiopathie amyloïde et la maladie d'Alzheimer, leur topographie prédominerait au niveau des centres semi-ovales [33-34], alors que dans la maladie des petits vaisseaux leur localisation prédominerait au niveau des noyaux gris centraux [35].

Une revue de la littérature montre (Annexe 2) que dans la population générale, leur contribution est controversée. Une méta analyse [36] ne retrouvait pas d'association significative entre la présence et le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin et l'atteinte des fonctions cognitives, alors qu'une autre étude plus récente [37] montrait une association entre les espaces dilatés, et la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives. Dans les cohortes post-AVC, une étude ne retrouvait pas d'association significative entre le nombre d'espaces dilatés, leur localisation et l'atteinte de domaines cognitifs malgré la réalisation d'un bilan neuropsychologique exhaustif [38]. Par contre, une autre étude mettait en évidence une association significative entre le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin dans les noyaux gris centraux et le score au Mini Mental State Examination (MMSE) à un an de l'AVC [39].

### **1.2.3 Rôle de l'amyloïdopathie dans les troubles neurocognitifs post-AVC**

Avec l'avènement de la tomographie par émission de positons (TEP) avec marqueur amyloïde, comme le 11C Pittsburgh Compound B (PiB) [40] ou le 18F-Florbetapir ®, il est désormais possible d'évaluer de manière non invasive la charge amyloïde intracérébrale, offrant une alternative intéressante au dosage des biomarqueurs du liquide céphalo rachidien. En effet, les études de corrélation imagerie-pathologie ont montré que la TEP amyloïde in vivo prédisait fortement la présence de dépôt  $\beta$ -amyloïde à l'autopsie [41–44]. Son rôle a été étudié dans les amyloïdopathies, en particulier la maladie d'Alzheimer [40-45] et l'angiopathie amyloïde cérébrale [46-47]. Quant à l'impact de la charge amyloïde sur les troubles neurocognitifs, des études ont montré que la rétention de C-11 PIB dans le gyrus cingulaire postérieur [48] ou dans les aires corticales de manière globale était associée à la progression des troubles cognitifs légers vers des troubles cognitifs sévères [49].

Dans les cohortes évaluant les troubles cognitifs post AVC, la prévalence de la positivité de la TEP amyloïde varie selon les études de 29,7 à 40 % [50-52]. Une seule étude à notre connaissance [50], a évalué l'évolution des troubles neurocognitifs post-AVC en fonction de la charge amyloïde, et a montré que les patients ayant une TEP amyloïde positive présentaient un déclin cognitif plus important au MMSE.

## **1.3 Objectifs**

**Notre travail avait pour objectif principal d'évaluer l'association entre les déterminants neuroradiologiques (espaces dilatés de Virchow Robin, microsaignements, anomalies de substance blanche, hémorragies, atrophie médio-temporale) et le statut amyloïde post-**

**AVC au sein de la cohorte IDEA3. Les objectifs secondaires étaient la création d'un score composite prédictif du statut amyloïde, et l'analyse des performances cognitives selon le statut amyloïde et les marqueurs neuroradiologiques.**

## **2. MATERIELS ET METHODES :**

### **2.1- Population**

La population étudiée était celle de la cohorte IDEA 3 [NCT 02813434] qui avait reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II du 17 août 2010.

**Les patients éligibles** devaient être âgés de 40 à 85 ans, francophones, hospitalisés au CHU d'Amiens de septembre 2010 à août 2019 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. Les patients devaient présenter un trouble cognitif dans au moins une épreuve déficitaire sur le bilan neuropsychologique à 6 mois post-AVC.

**Les critères de non-inclusion** étaient les mêmes que ceux de l'étude GRECogVASC [5]. Pour la population contrôle, les 1003 témoins ont été inclus afin de définir les score-seuils aux tests neuropsychologiques et de contrôler les taux de faux-positifs [5].

### **2.2- Phase aigue**

**Lors de l'hospitalisation** à la phase aiguë de l'AVC, les informations suivantes étaient colligées : aptitudes pré-AVC avec (1) l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCode) version 16 items [53-54], renseignant sur l'état cognitif antérieur avec un informant fiable (score seuil utilisé dans cette étude : total >60), (2) l'échelle des 4 activités instrumentales de vie quotidienne pré-AVC (IADL : Instrumental Activities of Daily Living) [55-56] (3) l'échelle de Barthel [57] et (4) le score de Rankin modifié avec questionnaire structuré [58], qui renseignaient sur l'autonomie dans les activités de vie quotidienne. Des tests cognitifs de repérage (MMSE et MoCA)[59-60] ont été réalisés en fin d'hospitalisation, et si nécessaire un bilan orthophonique standardisé [61]. D'autres informations étaient colligées comme les caractéristiques démographiques, les facteurs de risques cardio-vasculaires, le score NIHSS initial et les caractéristiques de l'AVC (nature ischémique ou hémorragique, taille, étiologie). Afin de déterminer l'étiologie des AIC, les examens suivants étaient réalisés : imagerie des vaisseaux du cou et des vaisseaux trans-crâniens (échographie-doppler des troncs supra-aortiques et trans-crânien et/ou un angio-TDM et/ou angio-IRM et/ou artériographie),



une échographie cardiaque trans-thoracique complétée si besoin d'une échographie trans-oesophagienne ou d'un Holter ECG. D'autres examens de seconde intention étaient réalisés en fonction du contexte. Les étiologies des AIC étaient classées selon la classification d'Oxford [62] ainsi que TOAST [63]. Les hémorragies intracérébrales étaient classées selon leur étiologie [64] (Annexes 3). Le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale était retenu selon les critères de Boston modifié [65]. Enfin le devenir du patient était colligé (retour à domicile, poursuite des soins en service de rééducation, en soins de suite ou institutionnalisation). Lors de la fin de l'hospitalisation dans le service de neurologie, un score de Rankin modifié avec questionnaire structuré et un score de Barthel post-AVC étaient réalisés.

### **2.3- Visite de préinclusion et inclusion**

**La visite de pré-inclusion** était ensuite programmée, avec réalisation d'une consultation neurologique, d'une IRM cérébrale, d'un bilan neuropsychologique afin de vérifier le statut cognitif. Si les critères étaient réunis et notamment si le bilan montrait au moins un score déficitaire sur le bilan neuropsychologique, la visite d'inclusion (visite M0) avec réalisation du TEP amyloïde était programmée chez les patients consentants. Jusqu'en 2016, l'inclusion a été effectuée à partir de l'étude GRECogVASC (NCT01339195), les patients ayant au moins une épreuve déficitaire à 6 mois post-AVC se voyaient proposer la participation à l'étude IDEA3. Une consultation d'inclusion était alors réalisée ainsi qu'un nouveau bilan neuropsychologique et une nouvelle IRM cérébrale. Après le 1/1/2017, date de clôture de l'étude GRECogVASC, les inclusions ont été effectuées directement dans l'étude IDEA3 selon la même procédure (bilan à 6 mois post-AVC montrant un déficit à au moins un test cognitif) et les mêmes critères d'inclusion.

La livraison du Florbétapir conditionnait la date de M0, idéalement effectuée durant la première année post-AVC. Le suivi neurologique et cognitif annuel était alors programmé durant 5 ans (M12, M24...) et ce travail ne rapportera que les données issues de la visite M0 et M12 (Annexe 4).

**La consultation neurologique** de contrôle permettait de réaliser un examen neurologique avec score NIHSS [66] et score de marche gradant la marche de 5 (marche sans canne avec périmètre  $\geq 1$  km) à 0 (personne ne pouvant pas être déplacée en fauteuil roulant) et de renseigner la survenue d'éventuels évènements intercurrents (nouvel évènement vasculaire, céphalée, épilepsie), la conclusion du bilan étiologique et l'autonomie du patient par le score de Rankin modifié avec questionnaire structuré [58], l'échelle de Barthel [57], l'échelle des 4 activités

instrumentales de vie quotidienne [55], [56]. Les tests cognitifs de repérage comprenaient l'IQCode version 16 items [53-54], le MMSE [59] et le MoCA [60].

## **2.4 - Bilan neuropsychologique**

La consultation neuropsychologique comprenait un entretien clinique et la réalisation de tests neuropsychologiques, évaluant de multiples domaines cognitifs selon l'adaptation française de la batterie d'Harmonisation des Standards [67] (1) l'efficacité cognitive globale avec le MMSE [59] (2) le langage avec le test abrégé de dénomination orale de Boston (Boston Naming Test abrégé (BNT Abrégé)) [68] qui permet d'apprécier les troubles de l'évocation lexicale éventuellement complété par le Token Test abrégé [69] (3) les capacités visuo-spatiales et constructives par le test de barrage d'Albert [70] et la copie de la Figure Complexe de Rey [71] (4) la mémoire à long terme par l'adaptation du test de Grober et Buschke [72] appelé aussi RL RI-16, le test des portes de Baddeley [73] et le rappel à 3 minutes de la Figure Complexe de Rey et [71] (5) les fonctions exécutives et la rapidité d'action par les tests de tapping digital et de temps de réaction simple [74] et la version GREFEX [74-75] du Trail Making Test (TMT) [76], des épreuves de fluences verbales catégorielles (animaux à 1 minute) et littérale (lettres P,V,R) [77], le subtest des Codes de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) [78], l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) [75] (6) les troubles de la sphère psychiatrique et comportementale ont été évalués par différents questionnaires, outre l'ISDC. Les symptômes dépressifs ont été évalués par l'échelle du Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-DS) [79-80], Une évaluation de l'anxiété était réalisée par le questionnaire de Goldberg [81]. Les performances furent analysées grâce aux données normatives de l'étude GRECogVasc selon une méthode déjà validée [82-83]. Cette étude utilisa le score cognitif global « 5 domaines » préalablement validé [5].

## **2.5- IRM cérébrale**

### **2.5.1 Technique**

Les IRM cérébrales étaient acquises selon un protocole standardisé, et effectuées sur un appareil General Electric Medical Systems, modèle SIGNA HDxt 3 Tesla dans le plan bicommissural pour les séquences pondérées en T2, Flair, Echo de Gradient (T2\*), SWI et T2 FSE et diffusion, et du plan coronal orthogonal pour la séquence 3D pondérée en T1. L'examen était complété par une angio-IRM du polygone de Willis (séquence 3D temps de vol).

### **2.5.2 Analyse**

Les données IRM étaient examinées par une analyse visuelle, des analyses volumétriques et de corrélations anatomo-cliniques selon une méthodologie déjà validée [17]-[145-146]. Pour ce travail, l'analyse a été effectuée en aveugle des résultats des TEP amyloïde et des informations cliniques. Toutes les IRM ont été analysées par un examinateur junior entraîné (JM) et relues par des examinateurs seniors (MB ; OG) en cas de difficultés.

Pour les espaces dilatés de Virchow Robin et les microsaignements, les régions d'intérêt colligées étaient les suivantes pour chaque hémisphère : frontale, temporale interne, temporale externe, pariétale, occipitale, insula, cingulaire antérieur et postérieur, précuneus, cervelet, bulbe, pont, mésencéphale, noyau caudé, putamen, pallidum, capsule interne, thalamus, et centre semi ovale [84].

Les régions lobaires (frontale, temporale interne, temporale externe, pariétale, occipitale, et insula) étaient définies comme les régions corticales et jusqu'à 10mm de profondeur [85].

#### ***2.5.2.1 Espaces dilatés de Virchow Robin***

L'analyse visuelle était réalisée, sur la séquence 3DT1. Si celle-ci était artéfactée, il était utilisé la séquence T2 FSE.

**Les espaces dilatés de Virchow Robin (EDVR)** étaient définis selon les critères Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE) [86], c'est-à-dire des espaces liquidiens suivant un trajet typique des vaisseaux traversant la matière blanche ou grise, avec une intensité de signal similaire à celle du liquide céphalorachidien, apparaissant linéaires lorsqu'ils sont visualisés en parallèle des vaisseaux, ou ronds/ovoïdes ; avec un diamètre inférieur à 3 mm, lorsqu'ils sont visualisés perpendiculairement, et caractérisés par un hypersignal en T2 et hyposignal en T1 et FLAIR. Les EDVR qui mesuraient plus de 3 mm ont été répertoriés. Si un espace dilaté de Virchow Robin était visible sur plusieurs coupes, il était compté comme un seul espace dilaté.

Ils étaient distingués des lacunes par leur taille plus petite, inférieure à 3 mm, leur forme ovoïde, et la présence d'un liseré en hypersignal FLAIR perilésionnel.

D'une part, les EDVR étaient colligés selon leur localisation dans les noyaux gris centraux et les centres semiovaux afin de réaliser une quantification selon l'échelle semi quantitative de Doubal [32]-[87] (0 aucun EDVR, 1 de 1 à 10 EDVR, 2 de 11 à 20 EDVR, 3 de 21 à 40 EDVR, 4 plus de 40 EDVR). Ils étaient évalués sur la coupe de l'hémisphère présentant le plus grand

nombre d'EDVR. Un score global de Doubal (coté de 0 à 8) était calculé en additionnant le score des ganglions de la base et des centres semi ovales. Afin d'évaluer la concordance inter-examineur (JM, MB), un test de fiabilité retrouvait un coefficient de corrélation interclasse de 0.828 ( $p=0.0001$ ) avec indice de Bland et Haltman de 0.12 (95% de l'IC 0.2-0.22), soit -5 %, et était donc satisfaisant [88].

D'autre part, il a été réalisé une analyse visuelle par régions d'intérêt (citées ci-dessus). Toutes les coupes ont été analysées une à une, dans le plan axial, et si besoin dans le plan sagittal et coronal. Chaque EDVR était ensuite répertorié par région d'intérêt. Les EDVR mesurant plus de 3 mm étaient également répertoriés par région d'intérêt.

### ***2.5.2.2 Microsaignements cérébraux***

Les microsaignements étaient également définis par les critères STRIVE [86] comme étant de petites lésions, généralement de 2 à 5 mm de diamètre, mais pouvant aller jusqu'à 10 mm, hypointenses sur des séquences IRM sensibles aux paramètres paramagnétiques. Les critères BOMBS ont été utilisés [89] afin de différencier les microsaignements de leurs principaux diagnostics différentiels: défauts intra-vasculaires, calcifications, effets de volume partiel dus aux structures aériques adjacentes.

L'analyse visuelle était effectuée sur les séquences de susceptibilité magnétique (SWI) ou les séquences pondérées T2\* lorsque cette première n'avait pas été réalisée. Toutes les coupes ont été analysées une à une, dans le plan axial, et si besoin dans le plan sagittal et coronal. Chaque microsaignement cérébral était ensuite répertorié par région d'intérêt.

Les anomalies de signal apparaissant en hypointensité sur la séquence T2\* ont été classées en macrohémorragie selon leur diamètre. En effet les lésions dont le plus grand axe était supérieur à 10 mm étaient considérées comme des macrohémorragies.

### ***2.5.2.3 Hémosidérose***

Comme pour les microsaignements cérébraux, l'hémosidérose a été évaluée sur les séquences SWI ou T2\*. Elle est définie comme un hyposignal homogène curviligne sur les séquences sensibles aux paramètres paramagnétiques (SWI et T2\*) le long de la surface externe du cortex cérébral, des espaces sous-arachnoïdiens adjacents, ou les deux [90].

Pour distinguer l'hémorragie multifocale et l'hémorragie secondaire à un saignement, nous avons utilisé un score d'analyse visuel [90] ( Annexe 5).

L'hémorragie contingente ou potentiellement anatomiquement connectée avec les saignements intracrâniens lobaires ont été exclues. Il a été défini que toutes les zones d'hémorragie devaient être séparées d'au moins 3 sillons non touchés. Il a également été réalisé une analyse visuelle où la présence d'hémorragie était définie pour chaque région d'intérêt suivante : frontale, temporale, pariétale, occipitale, cingulaire antérieure et postérieure, précuneus, et cervelet.

#### ***2.5.2.4 Anomalie de substance blanche***

Les anomalies de substance blanche ont été analysées et gradées selon les échelles de Wahlund [91] et de Fazekas [92].

Elles sont définies comme une hypo-intensité en séquence 3D-T1 moins marquée que celle du LCR avec des bords flous et une hyper-intensité sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR supérieure ou égale à 5 mm.

Le score Age-Related White Matter Changes (ARWMCW) utilisé selon la méthode de Wahlund [91] concernait les régions suivantes : frontale, pariéto occipitale, temporale, ganglions de la base et fosse postérieure, situées dans l'hémisphère controlatéral à l'AVC. La moyenne des scores de toutes les régions sus-citées permettait d'obtenir le score global, appelé ici score total de Wahlund. Le score de Fazekas (Fazekas et al., 1993) regroupait la cotation des anomalies de substance blanche périventriculaire (0=absence d'anomalie ; 1=anomalies restreintes aux cornes antérieures et postérieures ; 2=larges anomalies mais non confluentes ; 3=anomalies confluentes autour des ventricules) ; et la cotation des anomalies de la substance blanche profonde sous-corticale (0=absence d'anomalie ; 1=présence de quelques anomalies punctiformes ; 2=anomalies multiples non punctiformes non confluentes ; 3=anomalies confluentes).

#### ***2.5.2.5 Atrophie médio-temporale***

L'atrophie médiotemporale a été évaluée selon le score de Scheltens [93] sur les séquences 3D-T1. L'analyse des 2 hippocampes permettait d'obtenir un score de 0 à 4 pour chaque côté ; l'addition des 2 permettait d'obtenir le score total.

## **2.6- TEP amyloïde**

### **2.6.1 Technique**

Des doses individuelles de 18F-Florbetapir ont été fournies par Avid Radiopharmaceuticals (Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis) et préparées par un radiopharmacien qualifié. Après l'installation du patient en box dédié, une injection de 370MBq de 18F-Florbetapir est réalisée dans le service de Médecine Nucléaire du CHU Amiens – Picardie.

Après un délai de fixation post-injection de 50 minutes, une acquisition tomographique cérébrale de 10min est réalisée sous une caméra hybride TEP-TDM HiRez Biograph™ 6 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) puis Discovery MI – 4 rings (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) couplant un tomographe par émission de positon et un scanner X.

L'acquisition scannographique cérébrale, réalisée avec un produit dose longueur de 331 mGy.cm, permet de corriger les images TEP de l'atténuation des photons émis par le 18F-Florbetapir due à leurs parcours dans les différents tissus.

L'imagerie TEP est réalisée à partir d'un algorithme de reconstruction itératif probabiliste i.e. OSEM « attenuation-weighted ordered-subset expectation maximum » (6 itérations, 8 Ordered Subsets, Post-filtrage 3-Dimensions gaussien isotrope avec une largeur à mi-hauteur de 2 mm), avec un champ de vue (FOV) TEP est défini à 585 mm dans le plan axial. La matrice 3-Dimensions est de 256 x 256 x 81 voxels. Les dimensions d'un voxel sont 1,33 x 1,33 x 2 mm<sup>3</sup>.

### **2.6.2 Analyse**

Les images TEP obtenues étaient évaluées visuellement par deux médecins nucléaires du CHU d'Amiens ayant bénéficiés d'une formation préalable dédiée à l'interprétation de la TEP au 18F-Florbetapir.

Chaque examen était lu en aveugle ; en cas d'avis discordant, une réponse consensuelle est déterminée après discussion. Un examen classé « positif » était en faveur de la présence de plaques amyloïdes cérébrales, s'exprimant par une captation corticale du 18F-Florbetapir qui se révélait principalement par la perte du contraste de fixation substance blanche-substance grise (SB-SG). Dans le cas contraire, l'examen était classé « négatif ». (Annexe 6).

Afin de quantifier la charge amyloïde pour chaque patient, les images TEP étaient évaluées par un médecin nucléaire à l'aide du logiciel d'analyse PMOD version 3.8 (PMOD Technologies Ltd, Zürich, Switzerland).

Après une segmentation substance grise/substance blanche basée sur l'IRM 3D T1 du patient, et un recalage de la TEP amyloïde sur celle-ci, l'atlas probabiliste N30R83 était appliqué aux images pour ainsi obtenir des volumes de substance grise d'intérêt (VOI).

Les VOI utilisées délimitaient les régions cérébrales suivantes: frontale, temporale, pariétale, occipitale, cingulaire antérieure et postérieure, précuneus, et cervelet (Annexe 7).

La quantification de chaque VOI par PMOD consistait en la mesure du taux de fixation du 18F-Florbetapir dans ces régions d'intérêt à travers une standardized uptake value (SUV) correspondant à :  $SUV = \text{activité dans la VOI (MBq/ml)} / (\text{activité injectée (MBq)}/\text{masse du patient (g)})$ . Chaque valeur était alors divisée par le SUV mesuré dans le cervelet (i.e. normalisation), à travers un SUVratio ( $SUV_r$ ) qui exprimera la charge amyloïde de chaque région d'intérêt selon l'égalité suivante :  $SUV_r = SUV_{(VOI)}/SUV_{(cervelet)}$ .

Cette normalisation selon le cervelet, région où les plaques amyloïdes s'accumulent peu [94] permettait de rendre les valeurs comparables en éliminant les facteurs qui influencent la fixation du 18F-Florbetapir indépendamment de la charge amyloïde.

## **2.7 – Statistiques**

### **2.7.1 Analyse des facteurs neuroradiologiques et du statut amyloïde**

Afin de déterminer les indicateurs radiologiques associés à la charge amyloïde, nous avons utilisé une analyse par régression logistique avec sélection factorielle pas à pas, précédée par une analyse bivariée. La variable dichotomisée était le statut amyloïde (positif ou négatif). Les facteurs associés à une valeur de p inférieure à 0.05 ont été soumis à la régression logistique. Cette analyse a permis de donner des résultats comportant odds ratio (OR) et intervalle de confiance de 95% (IC95%).

#### ***2.7.1.1 Analyse des espaces dilatés de Virchow Robin et du statut amyloïde***

Nous avons utilisé comme **indicateurs globaux des espaces dilatés de Virchow Robin** les indicateurs suivants : le score total de Doubal, le score des ganglions de la base de Doubal, le score des centres semi ovales de Doubal, le pourcentage du score des centres semi ovales de Doubal sur le score des ganglions de la base de Doubal, et enfin la sévérité de l'atteinte des espaces dilatés de Virchow Robin dans les centres semi ovales caractérisée par un score de Doubal strictement supérieur à 1.

Les **indicateurs régionaux** étaient définis par le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin par région d'intérêt. Les régions d'intérêt étaient les suivantes, de manière bilatérale : frontale, temporale interne, temporale externe, pariétale, occipitale, insula, cingulaire antérieure et postérieure, précuneus, noyau caudé, putamen, pallidum, capsule interne, thalamus, centre semi ovale, cervelet, bulbe, pont, mésencéphale.

Les **facteurs sélectionnés** parmi les analyses des indices globaux et régionaux des espaces dilatés de Virchow Robin furent à leur tour soumis à une analyse de régression logistique avec sélection factorielle pas à pas afin de déterminer celui ou ceux qui étaient associés au statut amyloïde.

A titre exploratoire, il fût réalisé une analyse de corrélation de Pearson répétée afin d'analyser le pourcentage de corrélation significative (avec valeur de p inférieure ou égale à 0,05) entre région d'intérêt identique pour le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin par région d'intérêt et la charge amyloïde par région d'intérêt.

#### *2.7.1.2 Analyse des microsaignements cérébraux*

**Les indicateurs globaux pour les microsaignements** étaient les suivants ; les microsaignements cérébraux lobaires, les microsaignements cérébraux profonds (dont les centres semi ovales), les microsaignements cérébelleux, les microsaignements du tronc cérébral. Leur somme correspondait aux microsaignements totaux. Nous avons calculé également le pourcentage de microsaignements cérébraux lobaires sur le nombre total de microsaignements, le pourcentage de microsaignements cérébraux lobaire sur microsaignements hémisphériques totaux (c'est-à-dire excluant les microsaignements du tronc cérébral et cérébelleux), le pourcentage de microsaignements cérébraux lobaires et du cervelet sur le nombre total de microsaignements, un nombre de microsaignements cérébraux total strictement supérieur à cinq, et un nombre de microsaignements cérébraux lobaires strictement supérieur à cinq.

**Les indicateurs régionaux** des microsaignements correspondaient au nombre de microsaignements par région d'intérêt suivante : frontale, temporale interne, temporale externe, pariétale, occipitale, insula, cingulaire antérieure et postérieure, précuneus, noyau caudé, putamen, pallidum, capsule interne, thalamus, centre semi ovale, cervelet, bulbe, pont, et mésencéphale.

Devant le faible nombre d'évènements, il a été pris en compte la somme du nombre de microsaignement par région d'intérêt droite et gauche.



**Les facteurs sélectionnés** parmi les analyses des indices globaux et régionaux des microsaignements cérébraux furent à leur tour soumis à une analyse de régression logistique avec sélection factorielle pas à pas afin de déterminer celui ou ceux qui étaient associés au statut amyloïde.

A titre exploratoire, il fût réalisé une analyse de corrélation de Pearson répétée afin d'analyser le pourcentage de corrélations significatives (avec valeur de p inférieure ou égale à 0,05) entre régions d'intérêt identiques pour le nombre de microsaignements par région d'intérêt et la charge amyloïde par région d'intérêt.

#### ***2.7.1.3 Analyse de l'hémosidérose***

Nous avons utilisé comme **indicateurs globaux** de l'hémosidérose le score total de Charidimou, et la somme des régions d'intérêt de la TEP où l'hémosidérose était présente.

Les **indicateurs régionaux** de l'hémosidérose étaient définis par la présence ou l'absence d'hémosidérose dans les régions d'intérêt de la TEP. Afin de réduire le nombre de régions d'intérêt avec pas ou peu d'hémosidérose, nous avons sommé le côté droit et gauche pour chaque région d'intérêt, définissant ainsi les régions suivantes : frontale, pariétale, temporale, occipitale et précunéus.

**Les facteurs sélectionnés** parmi les analyses des indices globaux et régionaux d'hémosidérose furent à leur tour soumis à une analyse de régression logistique avec sélection factorielle pas à pas afin de déterminer celui ou ceux qui étaient associés au statut amyloïde.

#### ***2.7.1.4 Analyse des anomalies de substance blanche***

**Les indicateurs globaux** pour les anomalies de substance blanche étaient les suivants ; le score de Fazekas periventriculaire, le score de Fazekas sous corticale, le score de Wahlund global correspondant à la moyenne des scores régionaux multiplié par 10.

**Les indicateurs régionaux** des anomalies de substance blanche étaient basés sur les sous-parties du score de Wahlund, correspondants aux scores dans les régions frontale, pariéto occipitale, temporale, infra tentorielles et aux ganglions de la base droit et gauche.

**Les facteurs sélectionnés** parmi les analyses des indices globaux et régionaux des anomalies de substance blanche furent à leur tour soumis à une analyse de régression logistique avec sélection factorielle pas à pas afin de déterminer celui ou ceux qui étaient associés au statut amyloïde.

#### ***2.7.1.5 Analyse de l'atrophie médio temporale***

Nous avons utilisé comme indicateur de l'atrophie médiotemporale le score total de Scheltens. Pour étudier la corrélation entre l'atrophie médiotemporale et le statut amyloïde, il a été utilisé une analyse de Mann-Whitney. Pour l'étude de la fraction parenchymateuse cérébrale et le volume de lésion il a été utilisé un test-t de Student.

#### ***2.7.1.6 Création d'un score composite***

Afin d'utiliser en pratique clinique les indicateurs de neuroimagerie sélectionnés aux étapes antérieures comme étant associés de manière significative au statut amyloïde, nous souhaitons créer un score composite dans le but de prédire le statut amyloïde de la TEP. Pour cela, la combinaison de ces indicateurs a été soumise à une régression logistique pas à pas. L'analyse de Youden [95] a permis de déterminer le score seuil qui prédisait le statut amyloïde avec la sensibilité et spécificité la plus pertinente cliniquement.

### **2.7.2 - Analyses des indicateurs de neuroimagerie, du statut amyloïde et des performances cognitives**

#### ***2.7.2.1 Performances cognitives et statut amyloïde***

Nous avons utilisé un test-t de Student selon le statut amyloïde, des scores MMSEa (ajusté pour le niveau d'éducation [96-97]), du syndrome dépressif (échelle CES-DS), de l'anxiété (questionnaire de Goldberg), et des troubles comportementaux dysexécutifs (ISDC).

L'analyse des indices cognitifs des 5 domaines (score z de rapidité de l'action, de la fonction exécutive cognitive, de la mémoire épisodique verbale, de l'aptitudes visuoconstructive, et du langage) fût effectuée selon le statut amyloïde avec analyse de variance (ANOVA) avec mesures répétées : le facteur inter-sujet était le statut amyloïde (positif ou négatif), et le facteur intra-sujet était le domaine cognitif (rapidité de l'action, fonction exécutive cognitive, mémoire épisodique verbale, aptitudes visuoconstructive, et langage).

#### ***2.7.2.2 Performances cognitives et indicateurs de neuroimagerie***

Afin d'étudier la corrélation entre les marqueurs de neuroimagerie et les résultats du bilan neuropsychologiques à M0, nous soumîmes à un test-t de Student avec analyse de variance (ANOVA) le score cognitif global « 5 domaines » et les indicateurs de neuroimagerie associés de manière significative au statut amyloïde.

### 3. RESULTATS

#### 3.1 Données démographiques et cliniques

Au total, 91 patients ont été inclus dans l'étude IDEA3, dont 72 avaient préalablement participé à l'étude GRECogVASC. Les caractéristiques démographiques correspondaient à celles habituellement observées dans les cohortes hospitalières d'AVC avec un âge aux alentours de 65 ans et une prédominance masculine. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 61% des patients présentaient une hypertension artérielle, et près de 20% un diabète. L'autonomie antérieure à l'AVC était bonne avec un score moyen à l'échelle de Barthel et de Rankin à respectivement 99,4 ( $\pm$  4,34) et 0,22 ( $\pm$  0,55). A la phase aiguë, la sévérité des AVC était modérée avec un score NIHSS initial moyen à 5,6 (Tableau 1).

**Tableau 1- Caractéristiques démographiques et cliniques**

<b>Caractéristiques démographiques</b>	
Age (année)*	65,09 $\pm$ 11,075
Sexe masculin (%)	68,10
Latéralité manuelle droite (%)	89
Niveau d'éducation (1/2/3) (%)	30,8 /52,7/16,5
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire:</b>	
Hypertension artérielle (%)	61,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (18,5-25/ 25-30/>30) (%)	29,7 /41,8 /28,6
Diabète (%)	19,8
Hypercholéstérolémie (%)	41,5
Tabagisme (n) (actif /sevré)	19 /15
Etylisme (n) (actif/ sevré)	2/2
<b>Données cliniques</b>	
<b>Scores pré AVC</b>	
Barthel *	99,4 $\pm$ 4,34
Rankin *	0,22 $\pm$ 0,55
IADL *	0,26 $\pm$ 1,06
IQCode*	19,28 $\pm$ 4,04
<b>Phase aiguë</b>	
NIHSS entrée *	5,6 $\pm$ 5,8
<b>Délai AVC-TEP amyloïde (jours)</b>	808 $\pm$ 589

\* : moyenne  $\pm$  écart type ; *IMC* : *Indice de Masse Corporelle* ; *AVC* : *Accident Vasculaire Cérébral* ; *IADL* : *Instrumental Activities of Daily Living* ; *TEP* : *Tomographie par Emission de Positons*.

**Concernant les caractéristiques neuroradiologiques**, au sein de la cohorte, 41% des patients présentaient au moins un microsaignement, parmi eux ils présentaient en moyenne 6,6 microsaignements. Le score de Doubal total moyen était de 2,13 ( $\pm$  0,67) et le nombre moyen d'espace dilaté de Virchow Robin par personne de 54,44 ( $\pm$  33,38) (Tableau 2).

**Tableau 2- Caractéristiques neuroradiologiques**

Caractéristiques neuroradiologiques		
Microsaignements	n* (%)	Moyenne** $\pm$ Ecart type
Microsaignements $\geq$ 1	37 (41)	6,6 $\pm$ 8,84
Microsaignements profonds	15 (16)	4,67 $\pm$ 4,79
Microsaignements lobaires	27 (30)	5,3 $\pm$ 6,90
Microsaignements totaux $>$ 5	11 (12)	
Microsaignements lobaires $>$ 5	7 (8)	
Espaces dilatés de Virchow Robin		
Score de Doubal total		2,13 $\pm$ 0,67
Nombre d'EDVR par personne		54,44 $\pm$ 33,38
Hémosidérose		
Présence d'hémosidérose	11 (12)	
Hémosidérose multifocale	4 (4)	
Anomalie de substance blanche		
Scores de Fazekas périventriculaire	83 (91)	1,77 $\pm$ 0,83
Scores de Fazekas sous-cortical	73 (80)	1,68 $\pm$ 0,70
<b>Atrophie médiotemporale ***</b>	65 (71)	2,72 $\pm$ 1,70

\* : nombre de personne présentant le facteur neuroradiologique ; \*\* : moyenne parmi les patients présentant la caractéristiques neuroradiologique ; \*\*\* : calculé à partir de la somme du score de Scheltens droit et gauche ; *EDVR* : *Espaces Dilatés de Virchow Robin*

**Concernant le type d'AVC**, 89% des patients ont présenté un infarctus, 11% une hémorragie intracérébrale. Parmi les étiologies des infarctus, un quart était d'origine cardioembolique, suivi par une maladie des petits vaisseaux dans 17,3% des infarctus, puis 5% d'étiologie athéromateuse. Pour les hématomes, près d'un tiers présentait une angiopathie amyloïde cérébrale (Tableau 3).

**Tableau 3- Etiologie des accidents vasculaires cérébraux**

Etiologie de l'AVC	
<b>Sous-groupe d'infarctus n (%)</b>	81 (89%)
Cardio-embolique (%)	24,7
Maladie des petits vaisseaux (%)	17,3
Athérome (%)	4,9
Dissection (%)	3,7
<b>Sous-groupe d'hémorragie intracérébrale n (%)</b>	10 (11%)
dont angiopathie amyloïde cérébrale (%)	27

AVC : *accident vasculaire cérébral*.

**A la visite d'inclusion de M0**, le délai entre la survenue de l'AVC et la visite d'inclusion avec réalisation du TEP amyloïde était de 808 jours ( $\pm$  589). On notait une récurrence d'AVC chez un seul patient (1,1%), une épilepsie chez 5 patients. Concernant les traitements, 67% avaient un traitement antiagrégant, 26,4% un traitement anticoagulant, 84,6% un traitement par statines, 23,1% un traitement antidépresseur et 23,1% un anxiolytique.

**Sur le plan cognitif, le bilan neuropsychologique réalisé à M0** retrouvait un score MMSE en moyenne à 25,9 ( $\pm$  3,6) (Tableau 4). **A M12**, 46% des patients présentaient une altération du score cognitif global « 5 domaines » contre 57% à M0. Seul le score ISDC montrait une aggravation entre M0 et M12, avec un pourcentage de score pathologique multiplié par un peu plus de 2. L'évaluation des 5 domaines cognitifs montrait une amélioration pour tous les domaines entre M0 et M12, avec une diminution des domaines altérés allant de 15 à 40%.

**Tableau 4- Résultats des bilans neuropsychologiques à M0 et M12**

Bilan neuropsychologique					
	M0			M12	
	%*	Moyenne $\pm$ Ecart-type		%*	Moyenne $\pm$ Ecart-type
<b>ISDC</b>	14,1			36,3	
<b>Glob5D</b>	57,1			46,2	
<b>CES –DS</b>	35,2	14,47 $\pm$	11,2	26,4	15,03 $\pm$ 12,21
<b>Goldberg</b>	30,8	3,66 $\pm$	2,79	27,5	3,974 $\pm$ 2,95
<b>MMSE</b>		25,89 $\pm$	3,61		26,49 $\pm$ 3,28
<b>5 domaines cognitifs :</b>					
Mémoire épisodique verbale	28,6	-1,25 $\pm$	1,682	18,7	-0,78 $\pm$ 1,43

Langage	24,2	-0,98 ±	1,152	17,6	-0,74 ±	1,27
Aptitudes visuo constructives	22,0	-0,694 ±	1,71	18,7	-0,65 ±	1,64
Rapidité de l'action	53,8	-1,821 ±	1,33	39,6	-1,54 ±	1,27
Fonction exécutive cognitive	44	-1,52 ±	1,28	33	-1,36 ±	1,35

\*% : Pourcentage de patient présentant un test altéré au sein de la cohorte ; ISDC : Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental; Glob5D : Score cognitif global « 5 domaines »; CES-DS : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

### 3.2 Statut amyloïde

La fréquence des TEP amyloïdes positifs était de 14 sur les 91 patients soit 15,4% (IC 95: 7,97-22,80). La fréquence des TEP amyloïdes positifs pour les infarctus cérébraux était de 10 sur 81 patients soit 12,35%, et de 4 patients sur 10 soit 40% pour les hémorragies intracérébrales.

### 3.3 Analyses des indicateurs de neuroimagerie et du statut amyloïde

#### 3.3.1. Analyse des espaces dilatés de Virchow Robin

##### *3.3.1.1 Analyse des indicateurs globaux des espaces dilatés de Virchow Robin basés sur le score de Doubal*

Les analyses bivariées ont montré que deux facteurs étaient associés au statut amyloïde: le score de Doubal des centres semi ovales, et la sévérité du score de Doubal (score  $\geq 2$ ) des centres semi ovales. Ils ont été soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le facteur de sévérité du score de Doubal des centres semi ovales (Tableau 5).

**Tableau 5. Analyse des espaces dilatés de Virchow Robin basée sur les indicateurs globaux par rapport au statut amyloïde puis après régression logistique.**

	Statut amyloïde		p	Régression logistique OR [IC95%] ; p
	Positif	Négatif		
Score de Doubal total	2,43 ± 0,67	2,08 ± 0,67	0,073	
Score de Doubal GGB	1,21 ± 0,43	1,17 ± 0,47	0,747	
Score de Doubal CSO	1,21 ± 0,58	0,9 ± 0,47	<b>0,032</b>	
Pourcentage Doubal CSO/total	48,81 ± 16,62	41,2 ± 18,75	0,158	
Score de Doubal CSO $\geq 2$	4 (28,6)	5 (6,6)	<b>0,012</b>	<b>OR : 5.68 [1,3-24.8] ; 0,021</b>

*GGB : Ganglions de la base ; CSO : centres semi ovales ; OR : odd ratio.*

### ***3.3.1.2. Analyse des indicateurs régionaux du nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin par région d'intérêt***

Les analyses bivariées ont montré que deux facteurs étaient associés au statut amyloïde : (1) le nombre d'EDVR dans la région cingulaire postérieure gauche et (2) le nombre d'EDVR dans la région cingulaire postérieure droite (Annexe 8). Ils ont été soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le nombre d'EDVR dans la région cingulaire postérieure gauche (OR : 3,347 ; IC95% :1,29-8,66;  $p=0,013$ ).

### ***3.3.1.3. Sélection d'indicateurs des espaces dilatés de Virchow Robin***

La régression logistique sélectionna (parmi les analyses des indices globaux et régionaux des EDVR) le nombre d'EDVR dans la région cingulaire postérieure gauche (OR : 3,17 ; IC95% :1,23-8,18 ;  $p=0,017$ ) et la sévérité du score de Doubal des centres semi ovales (OR : 5,14 ; IC95% :1,11-23,8 ;  $p=0,036$ ).

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence significative en comparant les moyennes du nombre d'EDVR dans les régions cingulaires postérieures droite et gauche. On ne peut conclure à un effet de latéralité du nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin dans la région cingulaire postérieure. Pour les analyses qui ont suivi, il a été utilisé la moyenne du nombre d'EDVR dans la région cingulaire postérieure. **Un nombre d'EDVR dans les régions cingulaires droite et gauche supérieur à 1 était associé à une positivité du statut amyloïde avec une sensibilité de 42% et une spécificité de 86%.**

### ***3.3.1.4 Analyse du nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin par région d'intérêt et de la charge amyloïde par région d'intérêt***

A titre exploratoire, l'analyse de corrélation de Pearson répétée ne montra pas de corrélation entre le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin et la charge amyloïde intra régionale. Alors que le pourcentage de corrélation significative (avec valeur de  $p \leq 0,05$ ) entre le nombre d'espaces dilatés dans la région cingulaire postérieure et la charge amyloïde de chaque région d'intérêt homolatérale était de 71% à gauche et à droite (Annexe 9).

**Au total, ces analyses indiquaient que le statut amyloïde était associé aux nombres d'espaces dilatés de Virchow Robin dans la région cingulaire postérieure et à moindre degré à la sévérité du score de Doubal des centres semi ovales.**

### **3.3.2. Analyse des microsaignements cérébraux**

#### ***3.3.2.1. Analyse des indicateurs globaux des microsaignements cérébraux***

Les analyses bivariées ont montré que cinq facteurs étaient associés au statut amyloïde : (1) le nombre de microsaignements lobaires, (2) le pourcentage de microsaignements lobaires sur le nombre total, (3) le pourcentage de microsaignements lobaires sur microsaignements hémisphériques totaux, (4) le pourcentage de microsaignements lobaires et du cervelet sur le nombre total, le nombre de microsaignements lobaires strictement supérieur à cinq. Ils ont été soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le pourcentage de microsaignements cérébraux lobaires sur microsaignements hémisphériques totaux (Tableau 6).

**Tableau 6- Analyse des microsaignements basée sur les indicateurs globaux en rapport avec le statut amyloïde**

	Statut amyloïde		<i>p</i>	Régression logistique OR [IC95%] <i>p</i>
	Positif	Négatif		
MS lobaires	3,931 ± 7,44	1,14 ± 3,55	<b>0,030</b>	<b>OR : 1.016 [1.003-1.029] ; 0,013</b>
MS profonds	0,143 ± 0,36	0,88 ± 2,78	0,319	
MS cervelet	0,214 ± 0,43	0,14 ± 0,56	0,645	
MS tronc cérébral	0 ± 0	0,22 ± 1,07	0,439	
MS totaux	4,3 ± 7,95	1,90 ± 4,97	0,311	
MS lobaires/totaux	44,10 ± 46,90	16,96 ± 33,96	<b>0,012</b>	
Pourcentage MS lobaires /hémisphériques totaux	49,10 ± 51	18,86 ± 36,19	<b>0,009</b>	
Pourcentage MS lobaires et cervelet /totaux	49,10 ± 51,01	20,56 ± 37,47	<b>0,016</b>	
MS totaux >5	21,43	10,39	0,244	
MS lobaires >5	21,43	5,20	<b>0,036</b>	

*MS: microsaignement; OR: odd ratio.*

Lorsque le pourcentage de microsaignements lobaires sur microsaignements hémisphériques totaux était supérieur ou égal à 80%, celui-ci était associé à une **positivité du statut amyloïde avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 86%**.

#### ***3.3.2.2. Analyse des indicateurs régionaux des microsaignements cérébraux***



Les analyses bivariées ont montré qu'un seul facteur était associé au statut amyloïde : le nombre de microsaignements cérébraux dans la région temporale externe. Il a été soumis à une régression logistique, qui le sélectionna (OR : 1.93 [1.05-3.54] ;  $p=0,034$ ).

### 3.3.2.3. Sélection d'indicateur des microsaignements cérébraux

La régression logistique sélectionna parmi les analyses des indices globaux et régionaux des microsaignements cérébraux le pourcentage de microsaignements cérébraux lobaires sur hémisphériques totaux supérieur ou égal à 80% (OR : 1.016 [1.003-1.029] ;  $p=0,013$ ).

### 3.3.2.4. Analyse du nombre de microsaignement par région d'intérêt et de la charge amyloïde par région d'intérêt

A titre exploratoire, l'analyse de corrélation de Pearson répétée ne montra pas de corrélation entre le nombre de microsaignements cérébraux et la charge amyloïde intra région.

**Au total ces analyses indiquaient que le statut amyloïde était associé au pourcentage de microsaignements lobaires par rapport aux microsaignements hémisphériques totaux supérieur ou égal à 80%.**

## 3.3.3. Analyse des anomalies de substance blanche

### 3.3.3.1 Analyse des indicateurs globaux des anomalies de substance blanche basée sur le score de Fazekas et de Wahlund

Les analyses bivariées ont montré que deux facteurs étaient associés au statut amyloïde : (1) la moyenne du score de Fazekas périventriculaire et (2) le score de Wahlund global. Ils ont été soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le score de Fazekas moyen périventriculaire (Tableau 7).

**Tableau 7- Analyse des anomalies de substance blanche basée sur les indicateurs globaux et lien avec statut amyloïde**

	Statut amyloïde		Régression logistique	
	Positif	Négatif	$p$	OR [IC95%] ; $p$
Fazekas périventriculaire	2,14 ± 1,03	1,52 ± 0,9	<b>0,025</b>	<b>OR : 2.09 [1.1-4.0] ; 0,027</b>
Fazekas sous-corticale	1,71 ± 0,82	1,29 ± 0,93	0,096	
Score de Wahlund global	10,86 ± 6,16	7,53 ± 6,63	<b>0,021</b>	

OR: odd ratio.

### 3.3.3.2 Analyse des indicateurs régionaux des anomalies de substance blanche

Les analyses bivariées ont montré que cinq facteurs étaient associés au statut amyloïde : (1) le score de Wahlund dans la région pariéto occipitale gauche, (2) dans la région temporale gauche, (3) dans la région frontale droite, (4) dans la région pariéto occipital droite et (5) temporal droite. Ils ont été soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le score de Wahlund dans la région temporale droite (Tableau 8).

**Tableau 8- Analyse des anomalies de substance blanche basée sur les sous parties du score de Wahlund en rapport avec le statut amyloïde**

Score de Wahlund	Statut amyloïde		p	Régression logistique OR [IC95%] ;p
	Positif	Négatif		
Frontal G	1,71 ± 0,91	1,26 ± 0,85	0,059	
Pariéto occipital G	2,21 ± 1,05	1,30 ± 1,00	<b>0,004</b>	
Temporal G	1 ± 0,88	0,35 ± 0,74	<b>0,002</b>	
Ganglions de la base G	0,36 ± 0,84	0,53 ± 1,01	0,603	
Infra tentoriel G	0,14 ± 0,36	0,30 ± 0,61	0,456	
Frontal D	1,79 ± 0,80	1,27 ± 0,81	<b>0,014</b>	
Pariéto occipital D	2,14 ± 1,03	1,33 ± 0,97	<b>0,007</b>	
Temporal D	1 ± 1,04	0,30 ± 0,63	<b>0,003</b>	<b>OR : 2.7 [1.4-5.3] ; 0,004</b>
Ganglions de la base D	0,36 ± 0,84	0,49 ± 0,98	0,788	
Infratentoriel D	0,14 ± 0,36	0,38 ± 0,69	0,290	

G : gauche ; D : droite ; OR : odd ratio.

### 3.3.3.3. Sélection d'indicateur d'anomalie de substance blanche

La régression logistique pour les indices globaux et régionaux des anomalies de substance blanche sélectionna le score de Wahlund dans la région temporale droite (OR : 2.7 [1.4-5.3] ; 0,004). Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence significative en comparant les moyennes du score de Wahlund dans les régions temporales droite et gauche. **De ce fait, on ne peut conclure à un effet de latéralité du score de Wahlund dans la région temporale.** Pour les analyses qui ont suivi, il a été utilisé la moyenne du score de Wahlund dans la région temporale.

**Une moyenne du score de Wahlund dans la région temporale supérieure à 1 était associée à une sensibilité de 57% et une spécificité 82% à la positivité du statut amyloïde.**

**Au total, ces analyses indiquaient que le statut amyloïde était associé au score de Wahlund dans la région temporale.**

### 3.3.4 Analyse de l'hémosidérose

### 3.3.4.1. Analyse des indicateurs globaux de l'hémossidérose basée sur le score de Charidimou

Les résultats des scores montrent que 11 patients présentent des dépôts l'hémossidérose, selon le score de Charidimou. Cependant le faible nombre de patients pour certaines valeurs de ces scores ont conduit à les dichotomiser à l'aide d'une analyse ROC avec comme variable dépendante chacun des 2 scores, et comme variable indépendante le statut amyloïde ; le seuil le plus discriminant était 1 pour chacun des scores. Dans les analyses suivantes, il a donc été utilisé les indices dichotomisés ( $\leq 1$  vs.  $> 1$ ) du score de Charidimou et du score de la somme des régions d'hémossidérose.

Les analyses bivariées montrèrent que les deux scores dichotomisés étaient associés au statut amyloïde. Ils furent soumis à une régression logistique. Celle-ci sélectionna le score de la somme des régions d'hémossidérose d'au moins deux (Tableau 9).

**Tableau 9-Analyse de l'hémossidérose selon indicateurs globaux et lien avec le statut amyloïde**

	<i>p</i>	Régression logistique OR [IC95%] ; <i>p</i>
Hémossidérose avec score de Charidimou $\geq 2$	0,050	
Somme des ROI avec hémossidérose $\geq 2$	0,004	<b>OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016</b>

ROI : région d'intérêt.

### 3.3.4.2 Analyse des indicateurs régionaux de l'hémossidérose

Aucun des indicateurs régionaux de l'hémossidérose n'atteignait la significativité en régression logistique.

**Au total, ces analyses indiquaient que le statut amyloïde était associé à la positivité du score de la somme des régions d'hémossidérose, donc à la présence d'au moins deux régions touchées par l'hémossidérose.**

### 3.3.5 Analyse de l'atrophie médio-temporale

L'analyse de l'atrophie médiotemporale retrouve une tendance mais pas d'association significative avec la positivité du statut amyloïde (Mann-Whitney  $U = 0.052$ ). Par ailleurs, il n'est pas non plus mis en évidence d'association significative entre la fraction cérébrale parenchymateuse ( $p = 0.19$ ), le volume de la lésion vasculaire et le statut amyloïde ( $p = 0.48$ ).

### 3.3.6 Création d'un score composite

Nous soumîmes à la régression logistique pas à pas la combinaison des facteurs sélectionnés à chaque étape antérieure ; soit (1) pour les espaces dilatés de Virchow Robin, la présence d’au moins un espace dilaté dans la région cingulaire postérieure, et la sévérité du score de Doubal ( $\geq$  à 2) dans les centres semi ovales, (2) pour les anomalies de substances blanches, le score de Wahlund moyen dans la région temporale, (3) pour les microsaignements cérébraux, un pourcentage de microsaignements lobaires supérieur ou égal à 80% des microsaignements hémisphériques totaux, et (4) pour l’hémosidérose, la présence d’au moins deux régions touchées par l’hémosidérose.

La régression logistique sélectionna 2 indicateurs ; les indicateurs des espaces dilatés de Virchow Robin (OR : 19.65, IC95% : [2,71-142,34] ;  $p=0.003$ ) et l’indicateur d’anomalie de substance blanche (OR : 11.70, IC95% : [2,58-53,13] ;  $p=0.001$ ).

Au total, la présence d’au moins un de ces deux facteurs (1) la présence d’au moins un espace dilaté dans la région cingulaire postérieure et la sévérité du score de Doubal ( $\geq$  à 2) dans les centres semi ovales, et (2) le score de Wahlund moyen dans la région temporale était associé à **une positivité du statut amyloïde avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 65%**.

### 3.4 Analyses des indicateurs de neuroimagerie, du statut amyloïde et des performances cognitives

#### 3.4.1 Performance cognitive et statut amyloïde

Parmi les scores cognitifs globaux évalués à M0, seul le score MMSE différait selon le statut amyloïde ( $p=0,027$ ) (Tableau 10).

**Tableau 10- Scores cognitifs à M0 en rapport avec le statut amyloïde.**

	Statut amyloïde		Test de Levene $p$	T-test $p$
	Positif	négatif		
MMSE	23,14 $\pm$ 4,79	26,39 $\pm$ 3,14	0,015	<b>0,027</b>
CES-DS	15,67 $\pm$ 11,1	14,28 $\pm$ 11,33	0,738	0,694
Goldberg	3,61 $\pm$ 1,94	3,67 $\pm$ 2,923	0,005	0,931
ISDC	-1,86 $\pm$ 2,86	-1,57 $\pm$ 2,18	0,456	0,670

*ISDC : Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental; CES : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.*

Concernant l’analyse des 5 domaines cognitifs, l’ANOVA montra un **effet du facteur inter-sujet** ( $F(1)=5.66$  ;  $p=0.02$ ) lié aux performances globalement inférieures chez les patientes avec un statut amyloïde positif ( statut amyloïde négatif :  $-1.138 \pm 0.123$  ; statut amyloïde positif : -

1.886 ± 0.289) ; **un effet du domaine** ( $F_{(4,86)} = 8.03$  ;  $p=0.0001$ ) lié aux scores inférieurs pour les domaines rapidité des fonctions exécutives et mémoire (Tableau 11 ) (interaction groupe par domaine :  $p=0.9$ ).

**Tableau 11- Cinq domaines cognitifs et lien avec le statut amyloïde**

Domaines cognitifs	Moyenne	Erreur standard
Rapidité de l'action	-2,039	0,191
Fonction exécutive cognitive	-1,753	0,184
Mémoire épisodique verbale	-1,565	0,241
Langage	-1,235	0,164
Aptitudes visuo constructives	-0,969	0,246

### 3.4.2 Performance cognitive et indicateurs de neuroimagerie

Nous soumissions à un test-t de Student le score cognitif global « 5 domaines » et les indicateurs de neuroimagerie suivants : (1) la présence d'au moins un espace dilaté dans la région cingulaire postérieure, (2) la sévérité du score de Doubal ( $\geq 2$ ) dans les centres semi ovales, (3) le score de Wahlund moyen dans la région temporale, (4) le pourcentage de microsaignements lobaires supérieur ou égal à 80% des microsaignements hémisphériques totaux, (5) la présence d'au moins deux régions touchées par l'hémorragie, et (6) la positivité du score composite.

Les analyses montrèrent que le score de Wahlund moyen dans la région temporale supérieur à 1 ( $p=0,001$ ), le pourcentage de microsaignements lobaires supérieur ou égal à 80% des microsaignements hémisphériques totaux ( $p=0,012$ ), et la positivité du score composite ( $p=0,006$ ) étaient associés de manière significative à l'altération du score cognitif global « 5 domaines » (Tableau 12).

**Tableau 12- Indicateurs de neuroimagerie et lien avec le score cognitif global « 5 domaines »**

	Score cognitif global « 5 domaines »	Test de Levene $p$	T-test $p$
>1 EDVR cingulaire postérieure et score de Doubal $CSO \geq 2$	-1,896 ± 0,846	0,596	0,362
Wahlund temporal $\geq 1$	-1,932 ± 1,343	0,063	<b>0,001</b>
MS lobaire/hémisphériques totaux $\geq 80\%$	-1,837 ± 1,308	0,076	<b>0,012</b>
Somme des ROI avec Hémorragie $\geq 2$	-2,009 ± 1,231	0,548	0,118
Score composite $\geq 1$	-1,607 ± 1,1950	0,099	<b>0,006</b>

EDVR : espaces dilatés de Virchow Robin ; cing post : cingulaire postérieure ; CSO : centre semi-ovales ; D : droit ; MS : microsaignement ; ROI : région d'intérêt.

## 4. DISCUSSION

**Notre étude montrait que les facteurs neuroradiologiques suivants étaient associés à la positivité du statut amyloïde: la sévérité du score de Doubal pour les centres semi-ovales (>10 EDVR) (OR :5.14 ; IC95% :1.11-23,8 ; p=0,036), la présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure (OR :3.17 ; IC95% :1.23-8,18 ; p=0,017), le pourcentage de « microsaignements lobaires sur microsaignements hémisphériques totaux » (OR : 1.016 [1.003-1.029] ; p=0,013), les anomalies de substance blanche dans la région temporale (score de Wahlund >1) (OR : 2.7 [1.4-5.3] ; 0,004), et la présence d'au moins 2 régions présentant de l'hémorragie (OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016).**

Notre étude est la première à notre connaissance à présenter une analyse exhaustive et précise des différents déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde post-AVC. Concernant les espaces dilatés, notre étude confirme l'importance de la localisation des EDVR, selon leur répartition dans les centres semi-ovales ou dans les ganglions de la base. Ainsi, la présence d'un nombre important d'EDVR situés dans les centres semi-ovales était associée à la positivité de la TEP amyloïde dans notre étude, ce qui conforte les résultats de deux études de la littérature [98-99]. Dans la première étude, il a été mis en évidence sur une cohorte de 31 patients sains et présentant une angiopathie cérébrale probable, que la captation de PiB corticale globale était associée significativement au nombre élevé d'EDVR dans les centres semi-ovales [98]. Dans la seconde, c'est la positivité du statut amyloïde de la TEP au Florbetapir, qui était associée au nombre élevé d'EDVR dans les centres semi-ovales parmi 38 patients ayant présentés une hémorragie intracérébrale lobaire ou profonde [99]. Cependant, une autre étude de Banerjee et collaborateurs [85] présentant pourtant une méthodologie d'évaluation des EDVR similaire à notre étude et une cohorte importante (n= 226) n'avait pas mis en évidence d'association significative entre cette localisation et la positivité de la TEP. Mais il s'agissait d'une cohorte de patients plus âgés de 7 ans en moyenne par rapport à notre cohorte, augmentant ainsi leur risque de faux positif du statut amyloïde [46], et leur cohorte ne comportait pas de patient ayant présenté d'AVC, en particulier hémorragique. Cette dichotomisation des EDVR selon leur schéma de distribution dans les centres semi-ovales ou les ganglions de la base reste inconnue. Certaines études suggéreraient qu'elle résulterait d'une spécificité anatomique ; les petits vaisseaux des ganglions de la base présentant une limitante interne et externe, alors que les vaisseaux corticaux ne possèdent qu'une limitante externe [100-101].

Notre étude met également en évidence l'association entre la présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure et la positivité de la TEP qui n'a jamais été décrite dans la littérature à notre connaissance. De plus, le résultat détaillé en Annexe. 9, montre que la présence d'EDVR dans cette région cingulaire postérieure est corrélée à la charge amyloïde de la région d'intérêt correspondante (cingulaire postérieure), mais également à la plupart des autres régions cérébrales hémisphériques, alors qu'aucune autre région étudiée ne retrouve cette corrélation, renforçant l'importance de cette région spécifique. Notre étude est également la première étude à notre connaissance à avoir évalué les EDVR par région d'intérêt afin de pouvoir réaliser une analyse selon les mêmes régions d'intérêt sur la TEP amyloïde. Du fait du nombre important d'EDVR total par patient (54 par personne en moyenne dans notre analyse), les autres études ayant étudié cette association reposaient sur des scores semi-quantitatifs basés sur le score de Doubal [85]-[98-99], qui permettent une évaluation plus rapide mais plus approximative du nombre et de la topographie des EDVR.

Ce résultat soulignerait donc l'importance de la région cingulaire postérieure, région particulièrement étudiée dans la littérature dans la cognition et la maladie d'Alzheimer. Nous savons que le gyrus cingulaire postérieur est une région hautement connectée, en particulier avec l'hippocampe via le cingulum [102]. Cette région est impliquée dans la régulation du niveau de conscience [103–106], et son interaction avec les autres régions du réseau cérébral semble jouer un rôle dans l'état de vigilance [107]. Il a également été mis en évidence une activation de cette région lors d'évocation d'éléments autobiographiques, lors de la planification d'actions futures, mais également lorsque l'activité cérébrale est au repos, lors du *resting state* [108–110]. Dans la maladie d'Alzheimer, l'importance du gyrus cingulaire postérieur a été mise en évidence en neuroimagerie, avec dans cette région, un hypométabolisme sur la TEP-FDG [111–114], une atrophie focale sur l'IRM cérébrale, ainsi que des altérations des connexions intra et inter-régionales sur l'imagerie de tenseurs de diffusion, et en IRM fonctionnelle [111]-[113]-[115]. De plus, cette région serait une des plus précocement atteinte au stade précoce de la maladie d'Alzheimer [116] et cet hypométabolisme de la région cingulaire postérieur pourrait être prédictif d'une conversion plus rapide du stade de trouble neurocognitif léger à un stade majeur dans la maladie d'Alzheimer[117]. Dans notre étude, la présence d'espaces dilatés de Virchow Robin dans la région cingulaire postérieure associée à la positivité de la TEP pourrait être un facteur important à prendre en compte dans le cadre de la détection d'une pathologie mixte, vasculaire et dégénérative associée à une maladie d'Alzheimer au stade précoce notamment. Cela pourrait avoir un impact clinique pour le repérage des patients à risque de conversion, notamment pour permettre une prise en charge plus précoce.

Concernant notre résultat sur l'association entre microsaignements et le statut amyloïde, seul le pourcentage de « microsaignements lobaires sur microsaignements hémisphériques totaux » était significatif après analyse. Une étude de Graff-Radford et collaborateurs [118] avait montré une association entre le nombre total de microsaignements, leur localisation lobaire et la charge amyloïde. Dans l'étude de Park et collaborateurs [119], cette association positive entre microsaignements et charge amyloïde a également été mise en évidence, mais il n'y avait pas été retrouvé d'association avec leur localisation lobaire. Néanmoins, aucune de ces études, n'était réalisée sur une cohorte de patients post-AVC. Nos résultats montrent l'importance de la distribution lobaire des microsaignements sur le statut amyloïde, notre analyse bivariée ayant sélectionné 5 indicateurs qui étaient tous en lien avec la distribution lobaire. Néanmoins, seul le pourcentage de microsaignements lobaires sur hémisphériques totaux résista à l'analyse de la régression logistique. Ainsi, comme il a été décrit dans la littérature, ce profil de distribution lobaire suggérerait le type de vasculopathie sous-jacente, en l'occurrence l'angiopathie amyloïde [19-20] ; associée ou non à la maladie d'Alzheimer [120]. Ces microsaignements seraient induits par les dépôts de peptides amyloïdes lobaires, en provoquant la rupture des petits vaisseaux par fragilisation de leur parois [121]. Cependant, nos résultats n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la charge amyloïde et le nombre de microsaignements par région d'intérêt, nous interpellant sur ce présumé lien direct entre microsaignements et charge amyloïde. Dans une étude sur une série autopsique de patients sains et déments, l'analyse histopathologique n'a trouvé aucune association entre la présence et le degré de la charge amyloïde cérébrale et la présence de microsaignements dans la substance blanche juxtacorticale sous jacente [122]. Une seconde étude ex vivo chez des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale, avec analyses histopathologiques et radiologiques sur IRM 7 Tesla, montrait que sur les 7 vaisseaux présumés responsables du microsaignement, 1 seul présentait des dépôts amyloïdes au site de rupture. De plus, la densité de la charge amyloïde corticale était plus faible autour des microsaignements, comparée à la zone contrôle [123]. Bien que ces données nécessitent une confirmation par d'autres études avec des effectifs plus larges, elles nous questionnent sur les mécanismes sous-tendant le développement des microsaignements.

Concernant les autres facteurs neuroradiologiques, les résultats de notre étude concordent globalement avec les données de la littérature. Pour les anomalies de substance blanche, leur association avec la positivité de la TEP a été décrite dans l'angiopathie amyloïde [124], bien que les résultats divergent à ce sujet selon la population étudiée d'après une revue de la



littérature [125]. Cependant ces études avaient réalisé pour la plupart une analyse volumétrique et non topographique des anomalies de substance blanche, et aucune ne les avait analysées selon le score ARWMCW qui nous a ici permis de faire ces analyses régionales. Dans notre étude, ce ne sont que les anomalies de substances blanches dans les régions temporales qui étaient significativement associée à la positivité de la TEP. Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans la maladie d'Alzheimer, les dépôts amyloïdes sont localisés préférentiellement au niveau des lobes temporaux et pariétaux dans les séries autopsiques [126].

Concernant l'hémorosidérose, son association avec le statut amyloïde a bien été étudiée via la recherche d'association entre l'angiopathie amyloïde cérébrale, définie selon les critères cliniques de Boston modifié [65] et la positivité de la TEP amyloïde [127–129]. En effet selon ces critères, la seule présence d'hémorosidérose chez les patients de plus de 55 ans permet de classer le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale comme possible. D'autres études ont étudié plus spécifiquement le lien entre hémorosidérose dans l'angiopathie amyloïde cérébrale et positivité de la TEP amyloïde, mettant en évidence une association forte entre sa présence et la positivité de la TEP [130]–[132]. Ces études, concernent des patients présentant des critères d'angiopathie amyloïde cérébrale et donc une hémorragie lobaire pour certains, mais n'avaient pour but d'explorer les troubles neurocognitifs post-AVC, comme nous l'avons fait dans notre étude.

A propos de l'atrophie médiotemporale, plusieurs études décrivent une association entre l'atrophie hippocampique et le statut amyloïde [133–136]. Notre étude retrouve une tendance mais pas d'association significative avec la positivité du statut amyloïde (Mann-Whitney  $U=0.052$ ), malgré le contrôle de l'absence de biais avec la fraction cérébrale parenchymateuse, et le volume de la lésion vasculaire. Ceci pourrait résulter d'un manque de puissance. Une analyse sur un effectif plus important pourrait être intéressant.

**Concernant les facteurs neuroradiologiques et les troubles neurocognitifs post-AVC, notre étude a montré que les facteurs suivants étaient associés de manière significative à l'altération du score cognitif global « 5 domaines » : le ratio « microsaignements lobaires sur hémisphériques supérieurs ou égal à 80% ( $p=0,012$ ), les anomalies de substance blanche dans la région temporale ( $>1$  d'après le score de Wahlund) ( $p=0,001$ ), et la positivité du score composite ( $p=0,006$ ).**

Le lien entre microsaignements et les troubles neurocognitifs post-AVC confortent les différentes données de la littérature [27–29] retrouvant une association entre présence de microsaignements et troubles neurocognitifs. Notre étude confirme le rôle des

microsaignements lobaires dans les troubles neuro-cognitifs post-AVC. Sur le plan physiopathologique, en plus de la vasculopathie sous-jacente, comme nous l'avons vu précédemment, une des autres hypothèses serait que les microsaignements provoqueraient une interruption des connexions entre des régions cérébrales stratégiques [27]-[137]. D'autant plus que, dans la population générale, l'évaluation de l'association entre localisation des microsaignements et troubles neurocognitifs, a montré dans certaines études une association avec la localisation profonde des microsaignement, et ce après ajustement sur les autres déterminants neuroradiologiques des troubles neurocognitifs [21]-[25]-[138]. Il pourrait être intéressant de définir avec précision les localisations cérébrales des microsaignement stratégiques des troubles neurocognitifs sur une large cohorte, par exemple en cartographiant leur localisation et en effectuant un suivi cognitif prolongé.

Pour les anomalies de substance blanche, son association avec les troubles neurocognitif post-AVC comme retrouvée dans notre étude, a bien été décrite [14]-[139]. Dans notre étude c'est le caractère temporel des anomalies de substance blanche qui est associé au statut cognitif, cependant il n'a pas été réalisé d'autre analyse en sous groupe des autres régions cérébrale selon le score ARWMCW. Il serait intéressant de compléter les résultats de notre étude par ces analyses de sous groupe dans un prochain travail.

Concernant l'association entre espaces dilatés de Virchow Robin et les troubles neurocognitifs, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative dans notre étude, confortant la méta-analyse de Hilal et collaborateurs [36] sur une cohorte de sujets sains (n=3575). Mais également dans les troubles cognitifs post-AVC, avec l'étude de Hurford et collaborateurs [38] qui ne montrait pas non plus d'association. Au vu de ces résultats, cela pourrait supposer que les EDVR n'ont pas de lien causal sur les troubles neurocognitifs, mais pourraient plutôt être le reflet de la vasculopathie sous-jacente, et cela dès un stade précoce sans répercussion cognitive. Pour étayer cette hypothèse, une étude longitudinale avec un suivi cognitif prolongé pourrait être intéressante.

Il n'a pas non plus été retrouvé d'association entre hémosidérose et troubles neurocognitifs post-AVC, comme il avait pu être mis en évidence dans l'étude de Moulin et collaborateurs [140], dans une cohorte de patients ayant présentés une hémorragie intracérébrale spontanée. Mais ce résultat ne semble pas interprétable dans notre étude étant donné le faible nombre de patient présentant de l'hémosidérose et le fait que nous n'avions pas contrôlé si ces patients dans notre cohorte avaient été inclus pour une hémorragie cérébrale, notamment lobaire, ou un infarctus cérébral. Il serait donc intéressant d'analyser dans un prochain travail le sous-groupe d'hémorragie cérébrale, bien que l'effectif actuel soit faible (10 patients).

De plus, ce travail a permis de proposer un score composite, qui pourrait être un potentiel outil de réflexion à visée diagnostique chez les patients présentant un trouble neurocognitif post-AVC mais ne pouvant pas bénéficier à l'heure actuelle d'une TEP amyloïde en routine. Ce score permettrait de prédire le statut amyloïde de la TEP si un des critères est rempli avec une sensibilité et spécificité correcte, de respectivement 93% et 65%, lorsque le score était supérieur ou égal à 1. On notera que lors de la création de ce score, l'indicateur des microsaignements (MB lobaires sur hémisphérique supérieur à 80%) était proche de la significativité ( $p=0.061$ ).

Concernant la prévalence de la positivité du PET amyloïde post-AVC, sa fréquence de 15,4% se situe entre le chiffre de 29,7% des patients dément de l'étude STRIDE, et les 7,7% des patients non déments de l'étude STRIDE [51]-[141] et le 5 % des patients avec troubles neurocognitifs légers de la cohorte DEDEMAS [52]. La gamme large de fréquences entre études est probablement liée au statut cognitif, plus sévère dans l'étude STRIDE et par un effet d'échantillonnage et de définition de troubles neurocognitifs légers dans DEDEMAS où paradoxalement les patients avec un statut cognitif normal avec une fréquence supérieure de PET positif.

Notre étude présente aussi plusieurs limites. Tout d'abord cette étude est basée sur des analyses exploratoires, nous présentons les résultats préliminaires de l'étude IDEA 3, ils seront à valider par des études confirmatoires. De plus, notre cohorte présente un effectif modéré mais il s'agit de l'effectif le plus important par rapport aux autres études basées sur des cohortes hospitalières post-AVC évaluant la TEP amyloïde à notre connaissance, mais avec un faible nombre de patients ( $n=14$ ) avec TEP amyloïde positif. Les patients inclus dans l'étude IDEA présentaient en moyenne un NIHSS initial bas, avec des troubles neurocognitifs majoritairement peu sévères, présentant un biais de sélection, comme cela est souvent le cas dans ces cohortes de suivi hospitalières.

Nous avons eu des difficultés techniques concernant l'approvisionnement du Florbétapir par le laboratoire pharmaceutique, entraînant un délai de réalisation du TEP amyloïde hétérogène. Néanmoins, l'influence du délai sur le statut amyloïde n'a pas été évaluée mais n'était pas retrouvé dans un travail antérieur.

Malheureusement, nous n'avons pas évalué d'analyses en sous-groupe pour analyser s'il existait une corrélation entre les différents domaines cognitifs et les indicateurs régionaux pour

les différents déterminants neuroradiologiques, ce qui pourrait faire l'objet d'une prochaine étude.

Concernant l'analyse des données d'imagerie, pour l'analyse des EDVR, il s'agit d'une analyse visuelle. Bien que le rapport inter-observateur fût bon, l'utilisation de méthodes d'analyses automatisées assistées par ordinateur pourrait permettre une quantification topographique, volumétrique, et reproductible des espaces dilatés de Virchow Robin. Ces techniques sont actuellement en cours de développement [142–144] et montrent une bonne concordance de résultats comparée aux analyses visuelles actuelle. Ensuite, l'analyse visuelle des données d'IRM et des données de la TEP amyloïde, n'a pas été réalisée selon le même référentiel anatomique définissant les régions d'intérêt, ni par le même observateur, constituant un biais d'analyse potentiel. Une analyse IRM et TEP avec le même *template*, définissant de manière semi-automatique les aires de Brodman par exemple, pourrait être intéressante. On note également qu'il a été réalisé un changement de machine de TEP en octobre 2017 entraînant également un possible biais de mesure. De plus, pour l'analyse visuelle des espaces dilatés de Virchow Robin sur l'IRM, pour environ un quart (24,18%) des patients, la séquence T1 présentait un artéfact de mouvement nécessitant de compléter par l'analyse de la séquence T2 Fast spin echo (T2 FSE), qui, comparativement à cette première, avait une légère tendance à surestimer le nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin.

Enfin, il est également prévu dans le cadre de cette étude de poursuivre les évaluations neuropsychologiques tous les ans pendant 5 ans, ce qui permettrait de mieux préciser le déclin cognitif de ces patients.

## **5. CONCLUSION**

Au total, ce travail a permis de préciser les déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde et cognitif post-AVC. Caractériser ces déterminants, notamment à travers un score composite prédictif du statut amyloïde, permettrait d'orienter le clinicien lors du bilan étiologique des troubles neurocognitifs post-AVC, d'optimiser la prise en charge globale de ces patients, et peut être dans l'avenir, proposer une prise en charge thérapeutique ciblée.

## **6. ANNEXE**

**Annexe 1. Revue de la littérature des études en population générale ou hospitalières post-AVC évaluant l'association entre la présence et/ou le nombre de microsaignements et l'altération de domaines cognitifs**

Etude (Auteur, année, revue)	Design	Population	Classification de la distribution des MS	Critères évalués	n*	Evaluation cognitive	Résultats
Werring, 2004, Brain	Transversale	Post-AVC	GGB/parietooccipital/ frontal/infratentorial	Présence vs Absence, Nombre de MS	25	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre le nombre de MS et fonctions exécutives (p=0.04)</li> <li>Association entre le nombre de MS et plusieurs domaines cognitifs atteints (p=0.03)</li> </ul>
Gregoire, 2013, Stroke	Transversale	Post-AVC	Lobaire/profond/ infratentorial	Présence vs Absence	72	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre <math>\geq 5</math>MS lobaires et fonctions exécutives (p=0.019)</li> <li>Association entre présence de MS et fonctions exécutives (p=0.031)</li> <li>Association entre le nombre de MS lobaires et fonctions exécutives (p=0.022)</li> </ul>
Christ, 2019, Journal of neurology	Transversale	Post-AVC	Lobaire/cérébelleux/ profond	Présence vs Absence	33	CERAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre présence de MS et MMSE (p=0.024), WLL (p=0.009), et WLRt (p=0.006)</li> </ul>
Yakushiji, 2008, Stroke	Transversale	Pop générale	GGB/ corticaux, sous corticaux ou profond/thalamus	Présence vs Absence	35	MMSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre présence de MS et MMSE (p=0.002)</li> <li>Association entre le nombre de MS et MMSE (p=0.023)</li> <li>Association entre présence de MS dans GGB et Attention/Calcul (p=0.014)</li> <li>Association entre présence de MS thalamiques et MMSE (p=0.036) et Orientation (p=0.012)</li> </ul>
Qiu, 2010, Neurology	Transversale	Pop générale	Strictement lobaire/profond ou infratentorial	Présence vs Absence, $\geq 2$ MS	450	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre <math>\geq 2</math> MS et vitesse de traitement (p=0.007)</li> <li>Association entre <math>\geq 2</math> MS et fonctions exécutives (p=0.009)</li> </ul>
Poels, 2012, Neurology	Transversale	Pop générale	Strictement lobaire/profond/ infratentorial	Présence vs Absence; 2-4 MS ; $>5$ MS	609	MMSE et BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre <math>&gt;5</math> MS et MMSE (p&lt;0.05)</li> <li>Association entre <math>&gt;5</math> MS et vitesse de traitement, fonctions exécutives, cognition globale, et vitesse motrice (p&lt;0.05)</li> </ul>

Akoudad, 2016, JAMA Neurology	Longitudinale (4,8 ans)	Pop générale	Lobaire (± cérébelleux) /profond ou infratentorial (± lobaire)	Présence vs Absence ; >4 MS	354	MMSE et BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Association entre &gt; 4 MS et déclin cognitif (p&lt;0.05)</li> <li>▪ Association entre présence de MS lobaires et fonctions exécutives (p = 0.003)</li> <li>▪ Association entre présence de MS lobaires et traitement de l'information (p &lt; .001)</li> <li>▪ Association entre présence de MS lobaires et mémoire (p = 0.03)</li> <li>▪ Association entre nombre de MS et démence (p=0.04)</li> </ul>
Ding, 2017, Neurology	Longitudinale (5,2 ans)	Pop générale >66 ans	Lobaire/mixte ou profond/Cérébelleux	Présence vs Absence ; ≥3MS	437	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Association entre présence de MS profonds ou mixtes et déclin plus rapide dans 3 domaines cognitifs (p&lt;0.05)</li> <li>▪ Association entre ≥3 MS et incidence des troubles neurocognitifs sévères (p&lt;0.05)</li> </ul>
Paradise, 2018, Springer Nature	Longitudinale (4 ans)	Pop générale	Lobaire / profond/ strictement lobaire	Présence vs Absence	60	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Association entre présence de MS et fonction exécutive (p=0.015)</li> <li>▪ Association entre présence de MS et fonctions visuo-spatiales (p=0.024)</li> </ul>
Wang, 2019, NeuroImage Clinical	Transversale	Pop générale	Lobaire/Profond et mixte	Présence vs Absence	104	MMSE et MoCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Association entre présence de MS profonds et mixtes et troubles neurocognitifs sévères (p=0.012)</li> </ul>

\* : Nombre de patients présentant au moins un microsaignement ; vs : versus ; AVC: accident vasculaire cérébral; WLL :Word-List-Learning; WLRT :Word-List-Recognition-test; GGB : ganglions de la base ; MS : microsaignement ; BNP: bilan neuropsychologique ; MMSE : Mini Mental State Examination ; CERAD : Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases (CERAD)-plus test battery.

**Annexe 2. Revue de la littérature des études évaluant l'association entre la présence et/ou le nombre d'espace dilatés de Virchow Robin et l'altération de domaines cognitifs**

Etude (Auteur, année, revue)	Design	Population	n*	Evaluation EDVR	Test	Résultats
Arba, 2016, Journal of stroke	Transversale	Post-AVC	430	CSO/GGB 0=pas d'EDVR, 1=1-10; 2=11-20; 3=21-40; 4=>40	MMSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre présence d'EDVR dans GGB et MMSE à un an de l'AVC (OR =1.54; 95% CI = 1,03–2,31)</li> <li>Association entre diminution du MMSE et augmentation du nombre d'EDVR dans les GGB (p&lt;0,001) et les CSO (p=0,001)</li> </ul>
Hurford, 2014, J Neurol Neurosurg Psychiatry	Transversale	Post-AVC	246	CSO/GGB <10;11-20; 21-40; >40	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Absence d'association significative</b> entre le nombre d'EDVR élevé dans aucune des régions cérébrales ou d'altération d'un domaine cognitif</li> </ul>
Hilal, 2018, Neurology	Meta analyse (5 études)	Population générale	3575		MMSE	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Absence d'association significative</b> entre le nombre d'EDVR totaux avec le MMSE</li> </ul>
Passiak, 2019, Neurology	Transversale	Population générale ; >60 ans	323	0 = <5 SI; 1 = >5 SI ; 2 = <5 NL ; 3 = 5-10 NL ou <5 NC ; 4 = >10 NL mais <5 NC ; 5 = >10 NL et >5 NC	BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association entre le nombre d'EDVR et le traitement de l'information/ fonctions exécutives (p ≤ 0,02).</li> </ul>

\* : Nombre de patients présentant au moins un espace dilaté de Virchow Robin

*EDVR: espaces dilatés de Virchow Robin; MMSE : Mini-Mental State Examination; BNP: bilan neuropsychologique; AVC: accident vasculaire cérébral; GGB: ganglions de la base; CSO: centres semi ovales; SI: substance inominée; NL: noyau lenticulaire; NC: noyau caudé.*

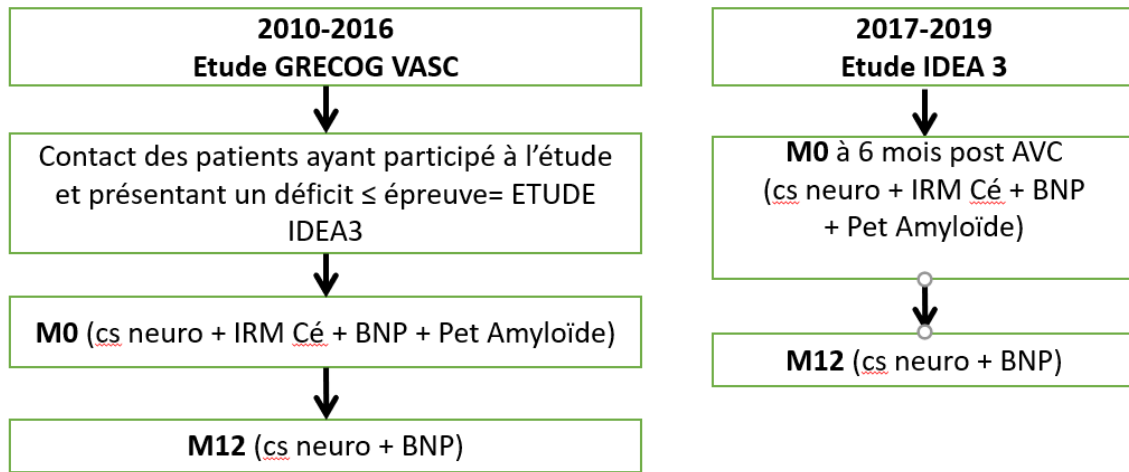
**Annexe 3. Etiologie des hémorragies non traumatiques, non tumorales (d'après Garcia et al., 2010)**

<b>HIC d'origine hypertensive</b>	<p><b>Probable</b> : A+B+ C ou A+ C</p> <p>A. présence d'une HTA définie selon les critères OMS ou prise préalable d'un traitement antihypertenseur,</p> <p>B. localisation profonde ou pontique de l'hémorragie et absence d'autre cause</p> <p>C. localisation non profonde ou cérébelleuse et absence d'autre cause au terme d'un bilan étiologique exhaustif</p>
<p><b>Angiopathie amyloïde cérébrale</b> Critères Boston modifiés (Linn et al 2010)</p>	<p><b>Possible</b> : A+B+C</p> <p>A. âge ≥55ans</p> <p>B. absence autre cause</p> <p>C. Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale sans sidérose superficielle</p> <p><b>Probable</b> : A+B+C ou A+B+C' ou A+B+C''</p> <p>A. âge ≥55ans</p> <p>B. absence autre cause</p> <p>C. plusieurs hémorragies lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale (1 hémorragie cérébelleuse acceptée)</p> <p>C' Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale ET sidérose superficielle à distance</p> <p>C'' Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale ET preuve neuropathologique angiopathie amyloïde sur prélèvement opératoire</p>
<b>Cavernome</b>	Critères IRM
<b>Malformation artério-veineuse</b>	Définie en imagerie
<b>Coagulopathie</b>	<p>anomalie des facteurs de coagulation liée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-déficit congénital (facteur VII, VIII, X, IX, XI et XIII, afibrinogénémies),</li> <li>-coagulopathie acquise : traitement anticoagulant avec INR&gt;3, insuffisance hépatique, CIVD aiguës</li> <li>-thrombopénie &lt; 20 000/mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Multiple</b>	Préciser les 2 mécanismes trouvés (ex : malformation et trouble de coagulation)
<b>Indéterminé</b>	aucune cause trouvée



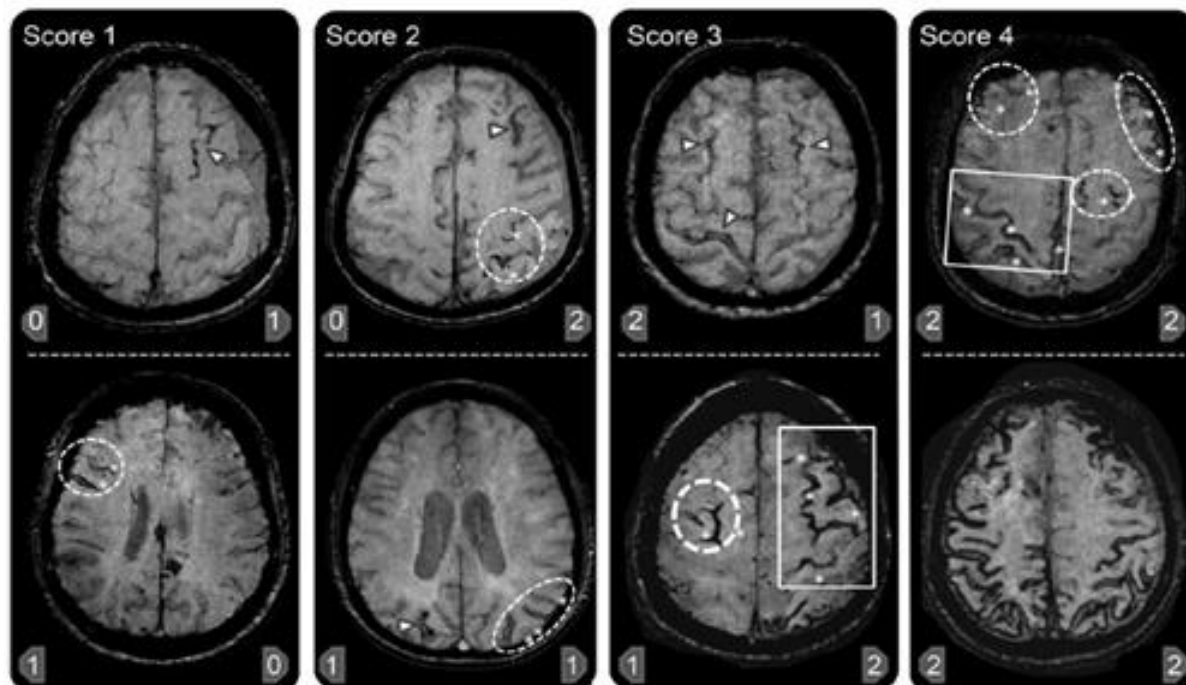
#### Annexe 4.

### Schéma chronologique de l'inclusion et du déroulement du suivi de la cohorte IDEA 3



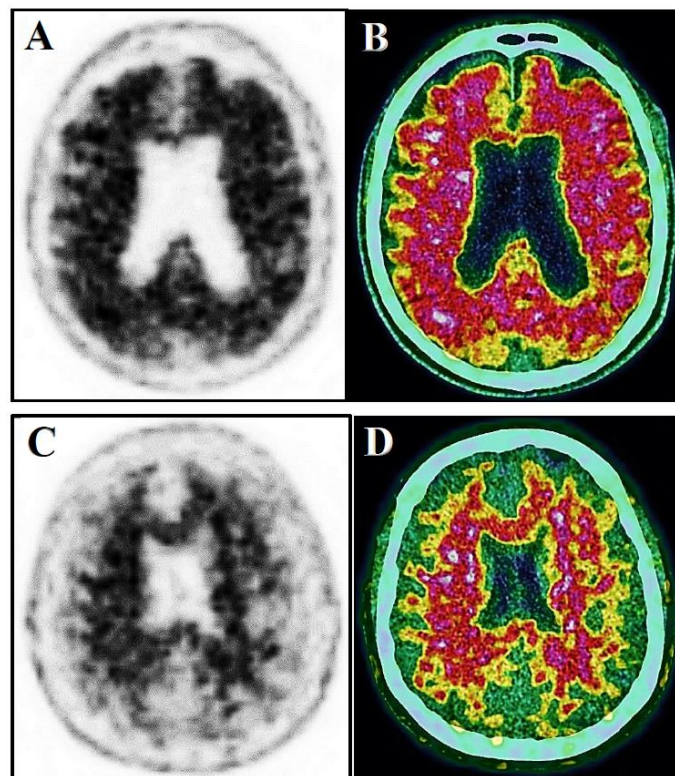
*Cs neuro : consultation neurologique ; IRM Cé : IRM cérébrale ; BNP : bilan neuropsychologique ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; M0 : visite d'inclusion ; M12 : à 12 mois de la visite l'inclusion.*

**Annexe 5. Classification de l'hémosidérose superficielle (d'après Charidimou et al., 2017)**



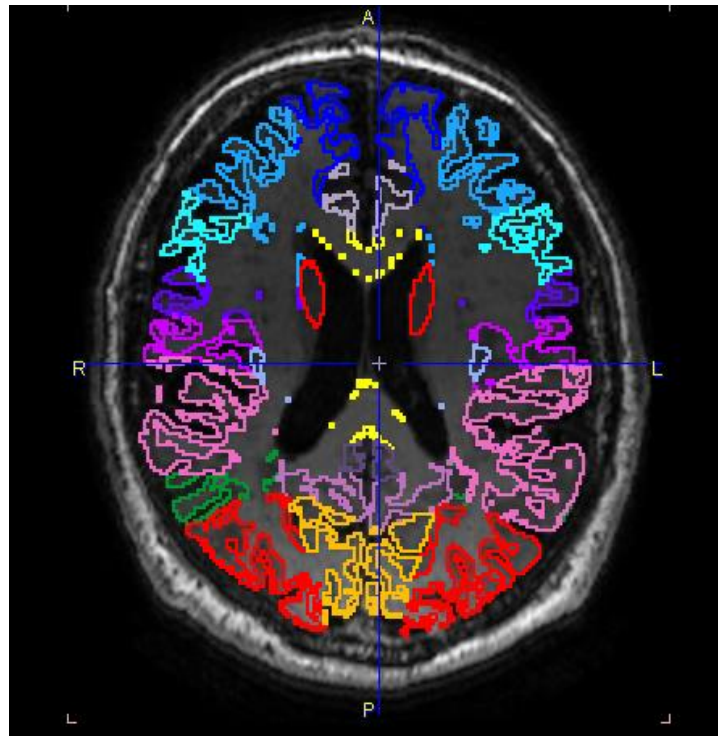
Dans ce score chaque hémisphère (droit-gauche) est coté séparément pour l'hémosidérose comme tel : 0 : aucun; 1 : 1 sillon ou jusqu'à 3 sillons immédiatement adjacents avec hémosidérose, 2 : 2 ou plus sillons non adjacents ou plus de 3 sillons adjacents avec hémosidérose. Le score total de 0 à 4 est calculé en additionnant le score de l'hémisphère droit et gauche.

**Annexe 6.**



TEP seule (A) et fusionnée à la TDM (B) en vue axiale considérée comme positive à l'interprétation visuelle montrant une fixation du florbetapir au niveau du cortex cérébral avec perte du contraste SB/SG dans les régions frontales et pariétales.  
TEP seule (C) et fusionnée à la TDM (D) en vue axiale considérée comme négative à l'interprétation visuelle avec persistance du contraste SB/SG physiologique

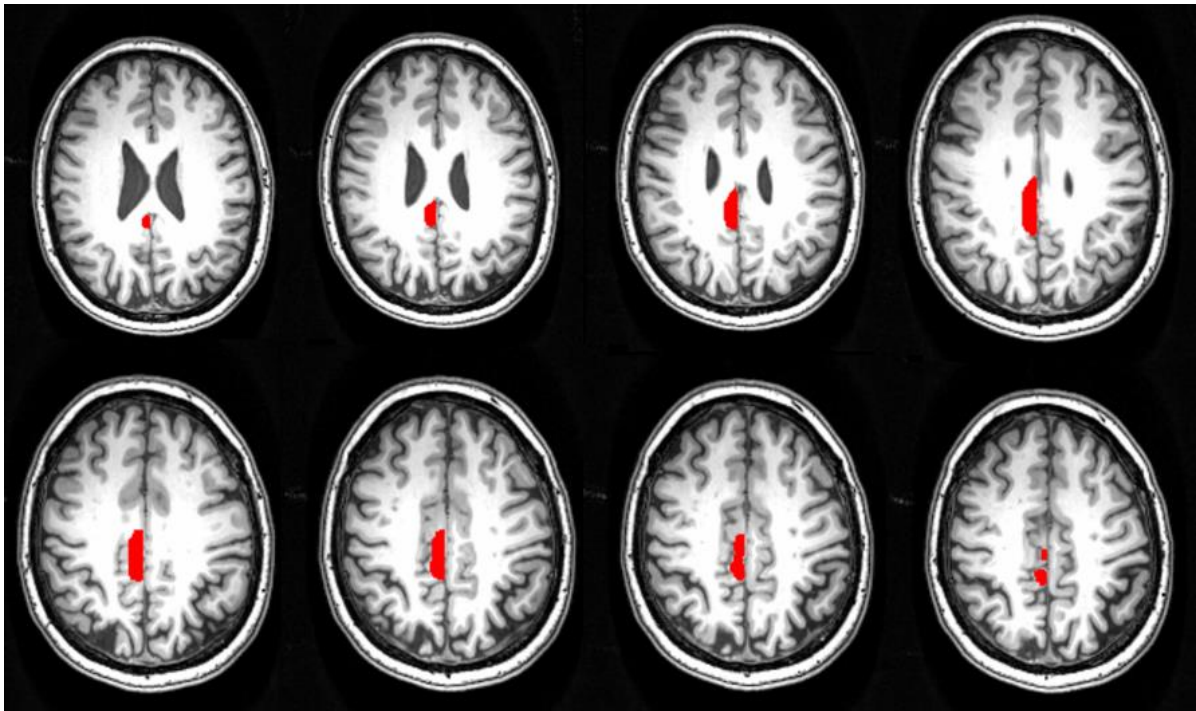
Annexe 7.



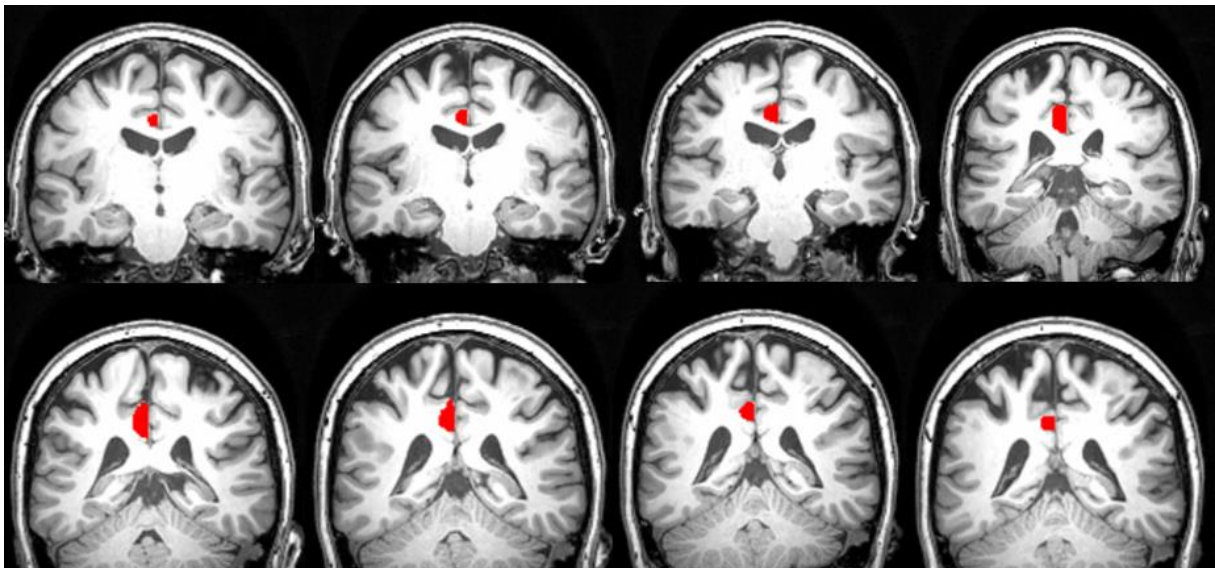
Visualisation des régions corticales d'intérêts (VOI) appliquées à travers le logiciel PMOD v3.8

**Annexe 8.**

Cartographie en coupes sérielles dans le plan axial du gyrus cingulaire postérieur utilisée lors de l'analyse visuelle des IRM cérébrales



Cartographie en coupes sérielles dans le plan coronal du gyrus cingulaire postérieur utilisée lors de l'analyse visuelle des IRM cérébrales



**Annexe .9 Résultats de l'analyse de la charge amyloïde par région d'intérêt et du nombre d'espaces dilatés de Virchow Robin par région d'intérêt après analyse de corrélation de Pearson répétée**

Charge amyloïde par région d'intérêt	Nombre d'EDVR par région d'intérêt															
	Frontal G	Temporal int G	Temporal ext G	Pariétal G	Occipital G	Cingulaire ant G	Cingulaire post G	Précunéus G	Frontal D	Temporal int D	Temporal ext D	Pariétal D	Occipital D	Cingulaire ant D	Cingulaire post D	Précunéus D
Frontale G	0,769	0,653	0,968	0,779	0,229	0,533	<b>0,002</b>	0,956	0,838	0,774	0,215	0,940	0,268	0,797	<b>0,007</b>	0,714
Temporale G	0,745	0,595	0,889	0,346	0,398	0,304	0,097	0,892	0,848	0,887	0,239	0,452	0,461	0,721	0,142	0,425
Pariétale G	0,961	0,775	0,863	0,691	0,385	0,493	<b>0,003</b>	0,710	0,854	0,924	0,121	0,659	0,294	0,762	<b>0,001</b>	0,609
Occipitale G	0,581	0,353	0,849	0,606	0,187	0,597	0,128	0,939	0,964	0,340	0,344	0,807	0,209	0,900	0,101	0,742
Cingulaire ant G	0,930	0,817	0,674	0,497	0,793	0,266	<b>0,019</b>	0,743	0,719	0,788	0,303	0,611	0,784	0,782	<b>0,050</b>	0,393
Cingulaire post G	0,245	0,852	0,662	0,889	0,124	0,979	<b>0,002</b>	0,638	0,432	0,694	<b>0,047</b>	0,903	0,159	0,947	<b>0,001</b>	0,618
Précunéus G	0,821	0,762	0,972	0,775	0,147	0,882	<b>0,001</b>	0,821	0,908	0,983	0,169	0,945	0,145	0,783	<b>0,000</b>	0,554
Frontale D	0,874	0,629	0,651	0,710	0,236	0,475	<b>0,0003</b>	0,965	0,986	0,480	0,399	0,865	0,272	0,568	<b>0,008</b>	0,979
Temporale D	0,582	0,903	0,770	0,523	0,329	0,617	0,061	0,399	0,966	0,936	0,403	0,882	0,446	0,947	0,068	0,489
Pariétale D	0,849	0,332	0,572	0,765	0,393	0,687	<b>0,006</b>	0,731	0,844	0,806	0,277	0,714	0,494	0,982	<b>0,001</b>	0,556
Occipitale D	0,588	0,257	0,248	0,458	0,650	0,229	0,386	0,572	0,517	0,568	0,865	0,864	0,821	0,807	0,287	0,281
Cingulaire ant D	0,475	0,597	0,642	0,906	0,302	0,638	<b>0,005</b>	0,456	0,750	0,854	0,528	0,998	0,142	0,495	<b>0,008</b>	0,829
Cingulaire post D	0,274	0,817	0,872	0,983	0,288	0,998	<b>0,005</b>	0,569	0,519	0,849	0,243	0,924	0,616	0,839	<b>0,0004</b>	0,942
Précunéus D	0,842	0,284	0,592	0,852	0,297	0,695	<b>0,014</b>	0,847	0,822	0,925	0,396	0,976	0,516	0,901	<b>0,002</b>	0,507

EDVR : espaces dilatés de Virchow Robin ; G : gauche ; D : droite ; int : interne ; ext : externe ; ant : antérieure ; post : postérieure.

## 7. REFERENCES

- [1] GBD 2016 Stroke Collaborators, « Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 », *Lancet Neurol.*, vol. 18, no 5, p. 439-458, 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- [2] A. Avan et al., « Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 », *BMC Med.*, vol. 17, no 1, p. 191, 24 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1397-3.
- [3] M. D. Mijajlović et al., « Post-stroke dementia - a comprehensive review », *BMC Med.*, vol. 15, no 1, p. 11, janv. 2017, doi: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- [4] E. Y. Tang et al., « Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review », *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 7, no 2, 15 2018, doi: 10.1161/JAHA.117.006443.
- [5] M. Barbay, M. Diouf, M. Roussel, O. Godefroy, et GRECOGVASC study group, « Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 46, no 5-6, p. 322-334, 2018, doi: 10.1159/000492920.
- [6] O. Aevansson, A. Svanborg, et I. Skoog, « Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia », *Arch. Neurol.*, vol. 55, no 9, p. 1226-1232, sept. 1998, doi: 10.1001/archneur.55.9.1226.
- [7] G. Saposnik et al., « Care and outcomes in patients with ischemic stroke with and without preexisting dementia », *Neurology*, vol. 77, no 18, p. 1664-1673, nov. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31823648f1.
- [8] K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski, D. B. Hogan, C. MacKnight, et I. McDowell, « Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging », *Neurology*, vol. 54, no 2, p. 447-451, janv. 2000, doi: 10.1212/wnl.54.2.447.
- [9] J. T. Moroney, E. Bagiella, T. K. Tatemichi, M. C. Paik, Y. Stern, et D. W. Desmond, « Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence », *Neurology*, vol. 48, no 5, p. 1317-1325, mai 1997, doi: 10.1212/wnl.48.5.1317.
- [10] M. Lee et al., « Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 186, no 14, p. E536-546, oct. 2014, doi: 10.1503/cmaj.140147.
- [11] T. K. Tatemichi et al., « Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings », *Stroke*, vol. 21, no 6, p. 858-866, juin 1990, doi: 10.1161/01.str.21.6.858.
- [12] S. E. Vermeer, N. D. Prins, T. den Heijer, A. Hofman, P. J. Koudstaal, et M. M. B. Breteler, « Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no 13, p. 1215-1222, mars 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022066.
- [13] D. W. Desmond et al., « Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke », *Neurology*, vol. 54, no 5, p. 1124-1131, mars 2000, doi: 10.1212/wnl.54.5.1124.
- [14] S. T. Pendlebury et P. M. Rothwell, « Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Neurol.*, vol. 8, no 11, p. 1006-1018, nov. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.

- [15] P. S. Sachdev et al., « Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 21, no 5-6, p. 275-283, 2006, doi: 10.1159/000091434.
- [16] P. S. Sachdev, X. Chen, H. Brodaty, C. Thompson, A. Altendorf, et W. Wen, « The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment », *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS*, vol. 15, no 6, p. 915-923, nov. 2009, doi: 10.1017/S1355617709990579.
- [17] L. Puy et al., « Neuroimaging Determinants of Poststroke Cognitive Performance », *Stroke*, vol. 49, no 11, p. 2666-2673, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021981.
- [18] B. Casolla et al., « Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review », *J. Neurol.*, vol. 266, no 11, p. 2593-2604, nov. 2019, doi: 10.1007/s00415-018-9089-z.
- [19] S. M. Greenberg et al., « Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation », *Lancet Neurol.*, vol. 8, no 2, p. 165-174, févr. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4.
- [20] M. Pasi et al., « Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy », *Stroke*, vol. 50, no 7, p. 1727-1733, 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024843.
- [21] Y. Yakushiji et al., « Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder », *Stroke*, vol. 39, no 12, p. 3323-3328, déc. 2008, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516112.
- [22] C. Qiu et al., « Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study », *Neurology*, vol. 75, no 24, p. 2221-2228, déc. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182020349.
- [23] M. M. F. Poels et al., « Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study », *Neurology*, vol. 78, no 5, p. 326-333, janv. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452928.
- [24] S. Akoudad et al., « Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia », *JAMA Neurol.*, vol. 73, no 8, p. 934-943, 01 2016, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017.
- [25] J. Ding et al., « Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community », *Neurology*, vol. 88, no 22, p. 2089-2097, mai 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003983.
- [26] M. Paradise et al., « The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals », *Brain Imaging Behav.*, vol. 13, no 3, p. 750-761, juin 2019, doi: 10.1007/s11682-018-9883-3.
- [27] D. J. Werring et al., « Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI », *Brain J. Neurol.*, vol. 127, no Pt 10, p. 2265-2275, oct. 2004, doi: 10.1093/brain/awh253.
- [28] N. Christ, V. Mocke, et F. Fluri, « Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline early after ischemic stroke », *J. Neurol.*, vol. 266, no 5, p. 1091-1094, mai 2019, doi: 10.1007/s00415-019-09236-w.
- [29] S. M. Gregoire et al., « Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack », *Stroke*, vol. 44, no 5, p. 1267-1272, mai 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000245.



- [30] Y.-C. Zhu et al., « Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 32, no 4, p. 709-713, avr. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2366.
- [31] F. Francis, L. Ballerini, et J. M. Wardlaw, « Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis », *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*, vol. 14, no 4, p. 359-371, 2019, doi: 10.1177/1747493019830321.
- [32] F. N. Doubal, A. M. J. MacLulich, K. J. Ferguson, M. S. Dennis, et J. M. Wardlaw, « Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease », *Stroke*, vol. 41, no 3, p. 450-454, mars 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564914.
- [33] A. Charidimou et al., « White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? », *Neurology*, vol. 82, no 1, p. 57-62, janv. 2014, doi: 10.1212/01.wnl.0000438225.02729.04.
- [34] S. Martinez-Ramirez et al., « Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort », *Neurology*, vol. 80, no 17, p. 1551-1556, avr. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1876.
- [35] A. Charidimou et al., « Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, no 6, p. 624-629, juin 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304434.
- [36] S. Hilal et al., « Enlarged perivascular spaces and cognition: A meta-analysis of 5 population-based studies », *Neurology*, vol. 91, no 9, p. e832-e842, 28 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006079.
- [37] B. S. Passiak et al., « Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers », *Neurology*, vol. 92, no 12, p. e1309-e1321, 19 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000007124.
- [38] R. Hurford, A. Charidimou, Z. Fox, L. Cipolotti, R. Jager, et D. J. Werring, « MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, no 5, p. 522-525, mai 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-305815.
- [39] F. Arba et al., « Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack », *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*, vol. 13, no 1, p. 47-56, 2018, doi: 10.1177/1747493016666091.
- [40] W. E. Klunk et al., « Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B », *Ann. Neurol.*, vol. 55, no 3, p. 306-319, mars 2004, doi: 10.1002/ana.20009.
- [41] M. D. Ikonomovic et al., « Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, no Pt 6, p. 1630-1645, juin 2008, doi: 10.1093/brain/awn016.
- [42] C. M. Clark et al., « Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study », *Lancet Neurol.*, vol. 11, no 8, p. 669-678, août 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [43] C. Curtis et al., « Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density », *JAMA Neurol.*, vol. 72, no 3, p. 287-294, mars 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4144.

- [44] O. Sabri et al., « Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 11, no 8, p. 964-974, août 2015, doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [45] C. C. Rowe et al., « Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia », *Neurology*, vol. 68, no 20, p. 1718-1725, mai 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea.
- [46] J.-C. Baron et al., « Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage », *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 34, no 5, p. 753-758, mai 2014, doi: 10.1038/jcbfm.2014.43.
- [47] K. Farid, A. Charidimou, et J.-C. Baron, « Amyloid positron emission tomography in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A systematic critical update », *NeuroImage Clin.*, vol. 15, p. 247-263, 2017, doi: 10.1016/j.nicl.2017.05.002.
- [48] A. Forsberg, O. Almkvist, H. Engler, A. Wall, B. Långström, et A. Nordberg, « High PIB retention in Alzheimer's disease is an early event with complex relationship with CSF biomarkers and functional parameters », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, no 1, p. 56-66, févr. 2010, doi: 10.2174/156720510790274446.
- [49] C. C. Rowe et al., « Predicting Alzheimer disease with  $\beta$ -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing », *Ann. Neurol.*, vol. 74, no 6, p. 905-913, déc. 2013, doi: 10.1002/ana.24040.
- [50] V. Mok et al., « Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia », *J. Neurol. Sci.*, vol. 290, no 1-2, p. 135-137, mars 2010, doi: 10.1016/j.jns.2009.12.014.
- [51] A. Wong et al., « Relations between Recent Past Leisure Activities with Risks of Dementia and Cognitive Functions after Stroke », *PloS One*, vol. 11, no 7, p. e0159952, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0159952.
- [52] F. A. Wollenweber et al., « Prevalence of Amyloid Positron Emission Tomographic Positivity in Poststroke Mild Cognitive Impairment », *Stroke*, vol. 47, no 10, p. 2645-2648, 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013778.
- [53] A. F. Jorm et P. A. Jacomb, « The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms », *Psychol. Med.*, vol. 19, no 4, p. 1015-1022, nov. 1989, doi: 10.1017/s0033291700005742.
- [54] A. F. Jorm, « A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation », *Psychol. Med.*, vol. 24, no 1, p. 145-153, févr. 1994, doi: 10.1017/s003329170002691x.
- [55] P. Barberger-Gateau, D. Commenges, M. Gagnon, L. Letenneur, C. Sauvel, et J. F. Dartigues, « Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 40, no 11, p. 1129-1134, nov. 1992, doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01802.x.
- [56] M. P. Lawton et E. M. Brody, « Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living », *The Gerontologist*, vol. 9, no 3, p. 179-186, 1969.
- [57] F. I. Mahoney et D. W. Barthel, « FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX », *Md. State Med. J.*, vol. 14, p. 61-65, févr. 1965.

- [58] O. Godefroy et al., « The Rankin scale with revised structured interview: effect on reliability, grading of disability and detection of dementia », *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*, vol. 7, no 2, p. 183, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00743.x.
- [59] M. F. Folstein, S. E. Folstein, et P. R. McHugh, « “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician », *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, no 3, p. 189-198, nov. 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [60] Z. S. Nasreddine et al., « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 53, no 4, p. 695-699, avr. 2005, doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [61] O. Godefroy, C. Dubois, B. Debachy, M. Leclerc, A. Kreisler, et Lille Stroke Program, « Vascular aphasia: main characteristics of patients hospitalized in acute stroke units », *Stroke*, vol. 33, no 3, p. 702-705, mars 2002, doi: 10.1161/hs0302.103653.
- [62] N. Asdaghi et al., « Oxfordshire community stroke project classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts », *Stroke*, vol. 42, no 8, p. 2143-2148, août 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613752.
- [63] H. P. Adams et al., « Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment », *Stroke*, vol. 24, no 1, p. 35-41, janv. 1993, doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [64] P. Y. Garcia et al., « Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series », *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 22, no 1, p. 80-86, janv. 2013, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.06.013.
- [65] J. Linn et al., « Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy », *Neurology*, vol. 74, no 17, p. 1346-1350, avr. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
- [66] Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., Rorick, M., Moomaw, C. J., & Walker, M., « National Institutes of Health Stroke Scale (1989). National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t35126-000> », APA PsycTests.
- [67] O. Godefroy et al., « French adaptation of the vascular cognitive impairment harmonization standards: the GRECOG-VASC study », *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*, vol. 7, no 4, p. 362-363, juin 2012, doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00794.x.
- [68] Colombo, F. Thuillard, and Gilbert Assal., « Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées. », *Rev. Eur. Psychol. Appliquée*, vol. 42, no 1, p. 67-71, 1992.
- [69] E. De Renzi et P. Faglioni, « Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test », *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*, vol. 14, no 1, p. 41-49, mars 1978, doi: 10.1016/s0010-9452(78)80006-9.
- [70] M. L. Albert, « A simple test of visual neglect », *Neurology*, vol. 23, no 6, p. 658-664, juin 1973, doi: 10.1212/wnl.23.6.658.
- [71] A. Rey, « L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.] », *Arch. Psychol.*, vol. 28, p. 215-285, 1941.

- [72] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat Michel, Calicis F, Wyns C et al., L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Dans : L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage., Solal. Marseille, 2004.
- [73] Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I., The Doors and people test. Bury St. Edmunds (UK): Thames Valley test Compagny, 1994. .
- [74] O. Godefroy, S. Spagnolo, M. Roussel, et M. Boucart, « Stroke and action slowing: mechanisms, determinants and prognosis value », *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 29, no 5, p. 508-514, 2010, doi: 10.1159/000297968.
- [75] Meulemans T, Godefroy O., Evaluation en pratique clinique. La batterie GREFEX. Dans : Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Marseille : Solal ; 2008; 217-229. .
- [76] R. M. Reitan, « The relation of the trail making test to organic brain damage », *J. Consult. Psychol.*, vol. 19, no 5, p. 393-394, oct. 1955, doi: 10.1037/h0044509.
- [77] D. Cardebat, B. Doyon, M. Puel, P. Goulet, et Y. Joannette, « [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level] », *Acta Neurol. Belg.*, vol. 90, no 4, p. 207-217, 1990.
- [78] Weschler D., Wechsler Adult Intelligence Scale. Psychol Corp, New York. 1955.
- [79] L. S. Radloff, « The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population », *Appl. Psychol. Meas.*, vol. 1, no 3, p. 385-401, juin 1977, doi: 10.1177/014662167700100306.
- [80] R. Fuhrer et F. Rouillon, « La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation », *Psychiatry Psychobiol.*, vol. 4, no 3, p. 163-166, ed 1989, doi: 10.1017/S0767399X00001590.
- [81] D. Goldberg, K. Bridges, P. Duncan-Jones, et D. Grayson, « Detecting anxiety and depression in general medical settings », *BMJ*, vol. 297, no 6653, p. 897-899, oct. 1988, doi: 10.1136/bmj.297.6653.897.
- [82] O. Godefroy et al., « Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials », *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*, vol. 54, p. 51-62, mai 2014, doi: 10.1016/j.cortex.2014.01.016.
- [83] O. Godefroy et al., « Who should undergo a comprehensive cognitive assessment after a stroke? A cognitive risk score », *Neurology*, vol. 91, no 21, p. e1979-e1987, 20 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006544.
- [84] MOLLER Torsten B., REIF Emil., Atlas de poche Anatomie en coupes sériées TDM-IRM - Vol. 1 : Tête et cou (4<sup>e</sup> Éd.) Coll. Atlas de poche, MOLLER Torsten B., REIF Emil., 4e éd., vol. 1. .
- [85] G. Banerjee et al., « MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden », *Brain J. Neurol.*, vol. 140, no 4, p. 1107-1116, avr. 2017, doi: 10.1093/brain/awx003.
- [86] J. M. Wardlaw et al., « Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration », *Lancet Neurol.*, vol. 12, no 8, p. 822-838, août 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

- [87] A. M. J. MacLulich, J. M. Wardlaw, K. J. Ferguson, J. M. Starr, J. R. Seckl, et I. J. Deary, « Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, no 11, p. 1519-1523, nov. 2004, doi: 10.1136/jnnp.2003.030858.
- [88] Martin Bland, *An introduction to medical statistic*. Oxford New York Tokyo Oxford: University Press, 1995.
- [89] C. Cordonnier et al., « improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) », *Stroke*, vol. 40, no 1, p. 94-99, janv. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526996.
- [90] A. Charidimou et al., « Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study », *Neurology*, vol. 89, no 21, p. 2128-2135, nov. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004665.
- [91] L. O. Wahlund et al., « A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT », *Stroke*, vol. 32, no 6, p. 1318-1322, juin 2001, doi: 10.1161/01.str.32.6.1318.
- [92] F. Fazekas et al., « Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities », *Neurology*, vol. 43, no 9, p. 1683-1689, sept. 1993, doi: 10.1212/wnl.43.9.1683.
- [93] P. Scheltens et al., « Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 55, no 10, p. 967-972, oct. 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.10.967.
- [94] Y. T. Hong et al., « Amyloid imaging with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B for traumatic brain injury », *JAMA Neurol.*, vol. 71, no 1, p. 23-31, janv. 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4847.
- [95] W. J. Youden, « Index for rating diagnostic tests », *Cancer*, vol. 3, no 1, p. 32-35, janv. 1950, doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.
- [96] O. Godefroy 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*, vol. 42, no 6, p. 1712-1716, juin 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606277.
- [97] M. Barbay 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*, vol. 49, no 5, p. 1141-1147, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889.
- [98] A. Charidimou et al., « White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? », *Stroke*, vol. 46, no 6, p. 1707-1709, juin 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009090.
- [99] N. Raposo et al., « Enlarged perivascular spaces and florbetapir uptake in patients with intracerebral hemorrhage », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 46, no 11, p. 2339-2347, oct. 2019, doi: 10.1007/s00259-019-04441-1.
- [100] S. Groeschel, W. K. Chong, R. Surtees, et F. Hanefeld, « Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature », *Neuroradiology*, vol. 48, no 10, p. 745-754, oct. 2006, doi: 10.1007/s00234-006-0112-1.
- [101] J. M. Wardlaw et al., « Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 16, no 3, p. 137-153, 2020, doi: 10.1038/s41582-020-0312-z.

- [102] S. D. Vann, J. P. Aggleton, et E. A. Maguire, « What does the retrosplenial cortex do? », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no 11, p. 792-802, nov. 2009, doi: 10.1038/nrn2733.
- [103] M. Hampson, N. R. Driesen, P. Skudlarski, J. C. Gore, et R. T. Constable, « Brain connectivity related to working memory performance », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 26, no 51, p. 13338-13343, déc. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006.
- [104] B. Hahn, T. J. Ross, et E. A. Stein, « Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability », *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991, vol. 17, no 7, p. 1664-1671, juill. 2007, doi: 10.1093/cercor/bhl075.
- [105] A. Demertzi, A. Soddu, et S. Laureys, « Consciousness supporting networks », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 23, no 2, p. 239-244, avr. 2013, doi: 10.1016/j.conb.2012.12.003.
- [106] R. Leech et D. J. Sharp, « The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease », *Brain J. Neurol.*, vol. 137, no Pt 1, p. 12-32, janv. 2014, doi: 10.1093/brain/awt162.
- [107] B. A. Vogt et S. Laureys, « Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness », *Prog. Brain Res.*, vol. 150, p. 205-217, 2005, doi: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3.
- [108] D. A. Gusnard, M. E. Raichle, et M. E. Raichle, « Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no 10, p. 685-694, oct. 2001, doi: 10.1038/35094500.
- [109] D. R. Addis, A. T. Wong, et D. L. Schacter, « Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration », *Neuropsychologia*, vol. 45, no 7, p. 1363-1377, avr. 2007, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.016.
- [110] M. F. Mason, M. I. Norton, J. D. Van Horn, D. M. Wegner, S. T. Grafton, et C. N. Macrae, « Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought », *Science*, vol. 315, no 5810, p. 393-395, janv. 2007, doi: 10.1126/science.1131295.
- [111] C. D. Smith, « Neuroimaging through the course of Alzheimer's disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 19, no 1, p. 273-290, 2010, doi: 10.3233/JAD-2010-1217.
- [112] G. Chételat, B. Desgranges, et F. Eustache, « [Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, no 10, p. 945-951, oct. 2006, doi: 10.1016/s0035-3787(06)75104-9.
- [113] M. Fouquet, N. Villain, G. Chételat, F. Eustache, et B. Desgranges, « [Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease] », *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 5, no 4, p. 269-279, déc. 2007.
- [114] G. Chételat, B. Desgranges, V. de la Sayette, F. Viader, F. Eustache, et J.-C. Baron, « Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? », *Neurology*, vol. 60, no 8, p. 1374-1377, avr. 2003, doi: 10.1212/01.wnl.0000055847.17752.e6.
- [115] G. Catheline et al., « Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease », *Neurobiol. Aging*, vol. 31, no 9, p. 1582-1592, sept. 2010, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.012.
- [116] C. R. Jack et al., « Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease », *Brain J. Neurol.*, vol. 141, no 5, p. 1517-1528, 01 2018, doi: 10.1093/brain/awy059.

- [117] G. Chételat et al., « FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment », *Neurocase*, vol. 11, no 1, p. 14-25, févr. 2005, doi: 10.1080/13554790490896938.
- [118] J. Graff-Radford et al., « Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: The Mayo Clinic Study of Aging », *Neurology*, vol. 94, no 2, p. e190-e199, 14 2020, doi: 10.1212/WNL.0000000000008735.
- [119] J.-H. Park et al., « Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment », *Ann. Neurol.*, vol. 73, no 5, p. 584-593, mai 2013, doi: 10.1002/ana.23845.
- [120] P. A. Yates et al., « Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 82, no 14, p. 1266-1273, avr. 2014, doi: 10.1212/WNL.000000000000285.
- [121] J. P. Vonsattel, R. H. Myers, E. T. Hedley-Whyte, A. H. Ropper, E. D. Bird, et E. P. Richardson, « Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study », *Ann. Neurol.*, vol. 30, no 5, p. 637-649, nov. 1991, doi: 10.1002/ana.410300503.
- [122] E. Kövari, A. Charidimou, F. R. Herrmann, P. Giannakopoulos, C. Bouras, et G. Gold, « No neuropathological evidence for a direct topographical relation between microbleeds and cerebral amyloid angiopathy », *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 3, p. 49, août 2015, doi: 10.1186/s40478-015-0228-9.
- [123] S. J. van Veluw et al., « Reduced vascular amyloid burden at microhemorrhage sites in cerebral amyloid angiopathy », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 133, no 3, p. 409-415, 2017, doi: 10.1007/s00401-016-1635-0.
- [124] M. E. Gurol et al., « Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study », *Ann. Neurol.*, vol. 73, no 4, p. 529-536, avr. 2013, doi: 10.1002/ana.23830.
- [125] A. Roseborough, J. Ramirez, S. E. Black, et J. D. Edwards, « Associations between amyloid  $\beta$  and white matter hyperintensities: A systematic review », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, no 10, p. 1154-1167, oct. 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.026.
- [126] R. J. Ellis et al., « Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV », *Neurology*, vol. 46, no 6, p. 1592-1596, juin 1996, doi: 10.1212/wnl.46.6.1592.
- [127] L. Jv et al., « 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage », *Neurology*, sept. 02, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142615/> (consulté le sept. 18, 2020).
- [128] M. E. Gurol et al., « Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy », *Neurology*, vol. 87, no 19, p. 2043-2049, nov. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003197.
- [129] Raposo, N., et al., « Florbetapir imaging in deep and cerebral amyloid angiopathy related intracerebral hemorrhages. INTERNATIONAL JOURNAL OF STROKE. Vol. 9. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL », 2014.
- [130] I. Dhollander et al., « In vivo amyloid imaging in cortical superficial siderosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, no 4, p. 469-471, avr. 2011, doi: 10.1136/jnnp.2009.194480.
- [131] J. Kim et al., « Atrophy patterns in cerebral amyloid angiopathy with and without cortical superficial siderosis », *Neurology*, vol. 90, no 20, p. e1751-e1758, 15 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000005524.

- [132] H. K. Na et al., « Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment », *Neurology*, vol. 84, no 8, p. 849-855, févr. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001288.
- [133] P. J. Hsu et al., « Amyloid burden in cognitively normal elderly is associated with preferential hippocampal subfield volume loss », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 45, no 1, p. 27-33, 2015, doi: 10.3233/JAD-141743.
- [134] C. R. Jack et al., « 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, no Pt 3, p. 665-680, mars 2008, doi: 10.1093/brain/awm336.
- [135] P. Bourgeat et al., « Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia », *Neurology*, vol. 74, no 2, p. 121-127, janv. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c918b5.
- [136] O. Lindberg et al., « Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 30, no 2, p. 355-365, 2012, doi: 10.3233/JAD-2012-112210.
- [137] S. M. Heringa et al., « Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 38, no 1, p. 211-221, 2014, doi: 10.3233/JAD-130542.
- [138] Y. Wang et al., « Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study », *NeuroImage Clin.*, vol. 22, p. 101749, 2019, doi: 10.1016/j.nicl.2019.101749.
- [139] E. Kliper et al., « Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions », *PloS One*, vol. 9, no 8, p. e105461, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0105461.
- [140] S. Moulin et al., « Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study », *Lancet Neurol.*, vol. 15, no 8, p. 820-829, 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7.
- [141] V. C. T. Mok et al., « Delayed-onset dementia after stroke or transient ischemic attack », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 12, no 11, p. 1167-1176, 2016, doi: 10.1016/j.jalz.2016.05.007.
- [142] V. González-Castro, M. D. C. Valdés Hernández, F. M. Chappell, P. A. Armitage, S. Makin, et J. M. Wardlaw, « Reliability of an automatic classifier for brain enlarged perivascular spaces burden and comparison with human performance », *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979, vol. 131, no 13, p. 1465-1481, 01 2017, doi: 10.1042/CS20170051.
- [143] C. Lian et al., « Multi-channel multi-scale fully convolutional network for 3D perivascular spaces segmentation in 7T MR images », *Med. Image Anal.*, vol. 46, p. 106-117, 2018, doi: 10.1016/j.media.2018.02.009.
- [144] L. Ballerini et al., « Perivascular Spaces Segmentation in Brain MRI Using Optimal 3D Filtering », *Sci. Rep.*, vol. 8, no 1, p. 2132, 01 2018, doi: 10.1038/s41598-018-19781-5.
- [145] Godefroy, O. (1998). Attention non spatiale et pathologie frontale focale. *Revue de Neuropsychologie*, 8(1), 101-123.
- [146] Arnoux, A., Toba, M. N., Duering, M., Diouf, M., Daouk, J., Constans, J. M., ... & Godefroy, O. (2018). Is VLSM a valid tool for determining the functional anatomy of the brain? Usefulness of additional Bayesian network analysis. *Neuropsychologia*, 121, 69-78.





## **ABSTRACT**

### **NEUROIMAGING MARKERS FOR POST STROKE AMYLOID AND COGNITIVE STATUS. IDEA3 STUDY.**

**Background :** Post stroke cognitive impairment (PSCI) is a source of disability and a significant cost to society. Their etiologies result from vascular damage, and underlying neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Thanks to amyloid PET (positron emission tomography), minimally invasive scanning is possible. Neuroimaging markers of PSCI have been identified, but some remain controversial, and their association with amyloid status is poorly understood.

**The aim** of our study was to assess the association between neuroradiological determinants (enlarged perivascular spaces (EPS), Microbleeds (MB), White Matter Abnormalities (WMA), cortical superficial siderosis, medial temporal atrophy and post stroke amyloid status in the IDEA3 cohort.

**Methods :** 91 patients with PSCI performed 18F-Florbetapir PET. A visual analysis of cerebral MRI scans was performed, with assessment of neuroimaging factors on global and regional indicators.

**Results :** Some neuroimaging factors were associated with the positivity of the amyloid status of PET: EPV presence in the posterior cingulate cortex (OR :3.17 ; IC95% :1.23-8,18 ; p=0,017), more than 10 EPV in the semi-oval centrum (OR :5.14 ; IC95% :1.11-23,8 ; p=0,036), the percentage of lobar MS on total hemispherical MB  $\geq$  80% (OR : 1.016 [1.003-1.029] ; p=0,013), temporal WMA presence, and the presence of at least 2 regions with cortical siderosis (OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016).

**Discussions :** This study confirmed the association between lobar MB, cortical siderosis and PET positivity. By the way, no study described the association between PET positivity, and EPV severity in cingulate posterior cortex, and temporal WMA.

**Conclusions :** This study specifies the neuroimaging markers of the amyloid post stroke status, in order to guide the clinician during the etiological assessment of PCSI.

**Keywords :** Post stroke cognitive impairment, amyloid Positron Emission Tomography, enlarged perivascular spaces, microbleeds, posterior cingulate cortex

## RESUME

### **DETERMINANTS NEURORADIOLOGIQUES DU STATUT AMYLOÏDE ET COGNITIF POST AVC. L'ETUDE IDEA3.**

**Introduction :** Les troubles neurocognitifs (TNC) post-AVC sont pourvoyeurs d'incapacités et représentent un coût non négligeable pour la société. Leurs étiologies résultent de lésions vasculaires, et de maladies neurodégénératives sous-jacentes, dont la maladie d'Alzheimer. La TEP (tomographie par émission de positons) avec marqueur amyloïde permet de la rechercher de manière peu invasive. Des déterminants neuroradiologiques des TNC post-AVC ont été définis, mais certains restent controversés, et leur association avec le statut amyloïde est mal connue.

**L'objectif** de notre étude était d'évaluer l'association entre les déterminants neuroradiologiques (espaces dilatés de Virchow Robin (EDVR), microsaignements (MS), anomalies de substance blanche (ASB), hémosidérose, atrophie médio-temporale) et le statut amyloïde post-AVC au sein de la cohorte IDEA3.

**Méthodes :** 91 patients présentant des TNC post AVC réalisèrent une TEP au 18F-Florbetapir. Il a été réalisé une analyse visuelle des IRM cérébrales, avec évaluation des facteurs neuroradiologiques selon des indicateurs globaux et par région d'intérêt.

**Résultats :** Différents facteurs neuroradiologiques étaient associés à la positivité du statut amyloïde de la TEP : la présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure (OR :3.17 ; IC95% :1.23-8.18 ; p=0,017), plus de 10 EDVR dans les centres semi ovales (OR :5.14 ; IC95% :1.11-23,8 ; p=0,036), le pourcentage de MS lobaires sur hémisphériques totaux  $\geq$  à 80% (OR : 1.016 [1.003-1.029] ; p=0,013), les ASB dans la région temporale (OR : 2.7 [1.4-5.3] ; 0,004), et la présence d'au moins 2 régions présentant de l'hémosidérose (OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016).

**Discussion :** Cette étude confirme l'association entre MS lobaires, hémosidérose et positivité de la TEP amyloïde. Par ailleurs, aucune étude n'avait décrit d'association entre positivité de la TEP et présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure, et présence d'anomalie de substance blanche dans la région temporale.

**Conclusion :** Cette étude a permis de préciser les déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde post-AVC, permettant d'orienter le clinicien lors du bilan étiologique des TNC post-AVC.

**Mots clés :** Troubles cognitifs vasculaires, tomographie par émission de positons amyloïde, espaces dilatés de Virchow Robin, microsaignements, région cingulaire postérieure



## DETERMINANTS NEURORADIOLOGIQUES DU STATUT AMYLOÏDE ET COGNITIF POST AVC. L'ÉTUDE IDEA3.

**Introduction :** Les troubles neurocognitifs (TNC) post-AVC sont pourvoyeurs d'incapacités et représentent un coût non négligeable pour la société. Leurs étiologies résultent de lésions vasculaires, et de maladies neurodégénératives sous-jacentes, dont la maladie d'Alzheimer. La TEP (tomographie par émission de positons) avec marqueur amyloïde permet de la rechercher de manière peu invasive. Des déterminants neuroradiologiques des TNC post-AVC ont été définis, mais certains restent controversés, et leur association avec le statut amyloïde est mal connue.

**L'objectif** de notre étude était d'évaluer l'association entre les déterminants neuroradiologiques (espaces dilatés de Virchow Robin (EDVR), microsaignements (MS), anomalies de substance blanche (ASB), hémosidérose, atrophie médio-temporale) et le statut amyloïde post-AVC au sein de la cohorte IDEA3.

**Méthodes :** 91 patients présentant des TNC post AVC réalisèrent une TEP au 18F-Florbetapir. Il a été réalisé une analyse visuelle des IRM cérébrales, avec évaluation des facteurs neuroradiologiques selon des indicateurs globaux et par région d'intérêt.

**Résultats :** Différents facteurs neuroradiologiques étaient associés à la positivité du statut amyloïde de la TEP : la présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure (OR :3.17 ; IC95% :1.23-8,18 ; p=0,017), plus de 10 EDVR dans les centres semi ovales (OR :5.14 ; IC95% :1.11-23,8 ; p=0,036), le pourcentage de MS lobaires sur hémisphériques totaux  $\geq$  80% (OR : 1.016 [1.003-1.029] ; p=0,013), les ASB dans la région temporale (OR : 2.7 [1.4-5.3] ; 0,004), et la présence d'au moins 2 régions présentant de l'hémosidérose (OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016).

**Discussion :** Cette étude confirme l'association entre MS lobaires, hémosidérose et positivité de la TEP amyloïde. Par ailleurs, aucune étude n'avait décrit d'association entre positivité de la TEP et présence d'EDVR dans la région cingulaire postérieure, et présence d'anomalie de substance blanche dans la région temporale.

**Conclusion :** Cette étude a permis de préciser les déterminants neuroradiologiques du statut amyloïde post-AVC, permettant d'orienter le clinicien lors du bilan étiologique des TNC post-AVC.

**Mots clés :** Troubles cognitifs vasculaires, tomographie par émission de positons amyloïde, espaces dilatés de Virchow Robin, microsaignements, région cingulaire postérieure

## NEUROIMAGING MARKERS FOR POST STROKE AMYLOID AND COGNITIVE STATUS. IDEA3 STUDY.

**Background :** Post stroke cognitive impairment (PSCI) is a source of disability and a significant cost to society. Their etiologies result from vascular damage, and underlying neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Thanks to amyloid PET (positron emission tomography), minimally invasive scanning is possible. Neuroimaging markers of PSCI have been identified, but some remain controversial, and their association with amyloid status is poorly understood.

**The aim** of our study was to assess the association between neuroradiological determinants (enlarged perivascular spaces (EPS), Microbleeds (MB), White Matter Abnormalities (WMA), cortical superficial siderosis, medial temporal atrophy and post stroke amyloid status in the IDEA3 cohort.

**Methods :** 91 patients with PSCI performed 18F-Florbetapir PET. A visual analysis of cerebral MRI scans was performed, with assessment of neuroimaging factors on global and regional indicators.

**Results :** Some neuroimaging factors were associated with the positivity of the amyloid status of PET: EPV presence in the posterior cingulate cortex (OR :3.17 ; IC95% :1.23-8,18 ; p=0,017), more than 10 EPV in the semi-oval centrum (OR :5.14 ; IC95% :1.11-23,8 ; p=0,036), the percentage of lobar MS on total hemispherical MB  $\geq$  80% (OR : 1.016 [1.003-1.029] ; p=0,013), temporal WMA presence, and the presence of at least 2 regions with cortical siderosis (OR : 10.23 [1.53-68.23] ; 0,016).

**Discussions :** This study confirmed the association between lobar MB, cortical siderosis and PET positivity. By the way, no study described the association between PET positivity, and EPV severity in cingulate posterior cortex, and temporal WMA.

**Conclusions :** This study specifies the neuroimaging markers of the amyloid post stroke status, in order to guide the clinician during the etiological assessment of PCSI.

**Keywords :** Post stroke cognitive impairment, amyloid Positron Emission Tomography, enlarged perivascular spaces, microbleeds, posterior cingulate cortex