



HAL
open science

Biomarqueurs IRM de l'amyloïdopathie post-AVC

Pierre-Andréa Cervellera

► **To cite this version:**

Pierre-Andréa Cervellera. Biomarqueurs IRM de l'amyloïdopathie post-AVC. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04740232

HAL Id: dumas-04740232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04740232v1>

Submitted on 16 Oct 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



ANNÉE 2024

Thèse n° 2024 – 120

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité : NEUROLOGIE

BIOMARQUEURS IRM DE L'AMYLOÏDOPATHIE POST-AVC

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2024 par

Monsieur Pierre-Andréa CERVELLERA

Président du jury

et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Madame le Professeur Martine ROUSSEL

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



ANNÉE 2024

Thèse n° 2024 – 120

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité : NEUROLOGIE

BIOMARQUEURS IRM DE L'AMYLOÏDOPATHIE POST-AVC

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2024 par

Monsieur Pierre-Andréa CERVELLERA

Président du jury

et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Madame le Professeur Martine ROUSSEL

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

A mon maître,

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 GODEFROY,

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir permis de le mener à bien.

Merci pour votre soutien dans chacun des travaux que j'ai été amené à réaliser jusqu'ici, en commençant par mon DIU de Pathologie neurovasculaire, puis mon Master 2 et aujourd'hui ma thèse d'exercice de médecine. Je retiendrai bien sûr votre disponibilité pour l'accomplissement des travaux mais aussi votre précieuse aide dans la préparation de mes communications orales.

Merci de m'avoir partagé votre passion pour le monde de la recherche et votre implication significative dans les neurosciences cognitives.

Je vous remercie par ailleurs pour vos nombreux conseils et votre bienveillance au cours de mon internat.

Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie Médicale)

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

Faces

Pôle « Imagerie »

Cher Professeur CONSTANS,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury ; c'est un honneur de pouvoir vous compter parmi les juges de mon travail.

Merci de m'avoir accueilli dans votre service de Neuroradiologie lors de mon deuxième semestre d'internat où j'ai pu bénéficier d'un enseignement de qualité au sein d'un agréable cadre de travail.

Merci pour le partage de votre enthousiasme dans le domaine de l'imagerie médicale et en particulier pour votre enseignement de l'imagerie par SRM que j'ai pu suivre au cours de mon Master 2. J'ai observé que l'exploration métabolique d'une lésion permet réellement d'affiner la prise en charge d'un patient, autant sur l'aspect diagnostique et thérapeutique que pronostic.

Merci également pour votre gentillesse et votre accessibilité en toute circonstance.

Recevez ici ma considération et mes sentiments les plus respectueux.

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

Cher Professeur SZURHAJ,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Merci pour votre accueil dans votre service de Neurophysiologie clinique. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés pendant 6 mois.

Merci pour vos enseignements, et en particulier les staffs d'épileptologie toujours intéressants et instructifs sur la manière de raisonner dans la prise en charge d'un patient épileptique.

Merci d'avoir partagé votre intérêt pour la neurophysiologie et en particulier dans la vidéo-SEEG. J'ai bien observé que le raisonnement anatomo-clinique n'est pas réservé à la pathologie neurovasculaire.

Merci également pour votre bienveillance qui permet d'apprendre dans de bonnes conditions.

Veillez trouver ici, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mon maître,

Madame le Professeur Martine ROUSSEL,

Professeur associé de Neuropsychologie

Service de Neurologie - Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR)

Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559)

Cher Professeur ROUSSEL,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ma thèse.

Les patients atteints d'une pathologie neurovasculaire ou amyloïde étant à risque de développer des troubles cognitifs, il était tout à fait naturel pour moi de vous proposer mon travail à la discussion.

Merci de m'avoir permis d'assister à des consultations de neuropsychologie pour observer la réalisation des tests et leur interprétation pour le patient.

Merci pour votre pédagogie et votre sympathie à mon égard.

Soyez assurée de ma grande reconnaissance et de ma respectueuse considération.

**A mon maître,
Madame le Docteur Sandrine CANAPLE
Praticien Hospitalier
(Neurologie)**

Cher Docteur CANAPLE,

C'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'était une évidence pour moi de vous solliciter puisque vous avez suivi mon parcours tout au long de l'internat.

Merci de m'avoir transmis votre passion pour la pathologie neurovasculaire.

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche dès le début de mon internat ; de la revue de littérature à la genèse d'un projet et sa confrontation aux réglementations.

Merci pour votre disponibilité et accessibilité à tout instant.

Vos qualités professionnelles et humaines sont une chance pour les patients.

Je mesure la chance que j'ai eue de vous rencontrer durant mon internat et je vous en suis profondément reconnaissant.

Recevez ici toute ma gratitude.

Je dédie évidemment ce travail à toutes les personnes qui me sont chères.

Et avant tout, ma famille.

Mes parents, à qui je dois tout. Merci pour votre soutien incommensurable. Les mots ne suffisent pas pour exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour vous. Merci pour tout ce que faites pour moi depuis toujours ; vous me portez sans cesse vers le haut. Votre soutien me permet de me lancer dans différents projets avec confiance. Vous nous mettez dans les meilleures conditions à mes frères et moi pour nous épanouir. Merci d'être toujours disponibles à n'importe quelle heure et n'importe où pour nous trois. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Vous êtes un modèle pour moi. Simplement, je vous aime.

Mes frères Ugo et Timéo. Merci pour votre soutien et votre compréhension pendant toutes ces années d'études, où je ne supportais pas le simple bruit d'une mouche. Merci de me changer les idées et de permettre de prendre du recul. Votre détermination vous pousse à aller jusqu'au bout de ce que vous entreprenez. Être le grand-frère ne m'interdit pas de m'inspirer de vous. Je suis fier de vous.

Ma Mamie de Fumay, qui n'est malheureusement plus là aujourd'hui, qui était si fière de son petit-fils. Merci pour toutes nos discussions pendant mes pauses révisions avant l'ECN qui m'ont permis de tenir et d'être là aujourd'hui ! Merci pour ton courage, et la sérénité que tu dégageais.

Mes autres grands-parents, qui du fait de l'âge ne peuvent être présents. Merci pour tout votre soutien, et votre présence dès que j'en ai besoin. Merci pour votre réconfort. Aujourd'hui, j'ai toujours un sac à dos avec moi !

Mon parrain. Merci pour tout le soutien que tu m'apportes. Merci pour ton humour placé quand il le faut et qui permet de passer toujours d'agréables moments.

Ma marraine. Merci pour ton soutien et ta compréhension depuis le début. Je retiens bien sûre toutes nos longues discussions et tes citations que j'ai toujours !

Toutes mes tantes et mes oncles, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté jusqu'ici. Je suis heureux d'avoir une famille aussi proche et soudée.

Tous mes cousins et ma cousine, merci pour tout ce que l'on fait et partage ensemble depuis petits.

La famille Agresta, merci de m'avoir accueilli chaleureusement parmi vous.

Laetitia (l'externe relectrice de la Martingale, et maintenant interne !); pour tes questions pointues pré-ECN...oui, je cherchais les réponses avant ! Ton humour est toujours bien venu ! et **Loïc**, pour tout ce qu'on a déjà fait ensemble, et à venir ! Je vous souhaite de passer un bel internat !

Mélina, ma petite amie. Merci pour tout ce que tu m'as fait découvrir depuis que l'on est ensemble. Ton soutien et ta bonne humeur en toutes circonstances me permettent de relativiser et d'avancer en toute confiance. Merci d'être à l'écoute à chaque fois que je te dis « J'ai un projet ! ». Merci pour ta compréhension et ta patience « *notre vie vaut ce qu'elle nous a coûté d'efforts* ». Nous allons réaliser de grandes choses ensemble. Ti amo.

A mes amis de la fac ; **Marie, Quentin, Abdoulah, Ahmad, Maël**, sans oublier **Guillaume** mon binôme de la P1 : ravi de se voir régulièrement à la capitale pour se raconter nos projets respectifs !

Lucas, mon meilleur pote de l'internat, l'alchimiste fou, le co-fondateur du cocktail du BIP, l'homme aux mille déguisements, alias le tacleur de Pineligue. A nos honorables chansons, aux soirées, aux fous rires et tous les bons moments que l'on a passé ensemble ! A quand la prochaine compote en garde ?

Alice, ma meilleure pote de l'internat. A toutes nos discussions, à toutes les conneries que j'ai pu dire ou faire, à nos fous rires ! Tu m'as suivi dans bien tant de choses jusqu'ici ! P'tite femme !

A tous mes amis de l'internat ; les lillois adoptifs : **Max-Paul, Julien, Grégoire, Céline, Kélian, Pauline, Camille, Sydney, Emma, Jeff, Robin, Aurélien, Thomas, Chloé, Adrien, Flore, Maëva, Guillaume, Natacha, Dhihia**. On a débuté l'internat tous ensemble, pendant le COVID, et on a su tenir cette amitié au-delà même de l'internat. Aux weekends et à toutes les soirées passées ensemble !

A toute l'équipe de neurologie,

A commencer par mes co-internes, mes trois amis de promo' :

Valentine, à qui je n'aurai eu le droit qu'à sa bonne humeur ! Nous avons finalement partagé qu'un stage ensemble, mais cela ne nous a pas empêché de prendre régulièrement le petit déj ou de repartir ensemble les fins de journées pendant une bonne partie de notre internat ! Toujours à l'écoute pour discuter de tout. Je retiens aussi ta patience et ta compréhension pour remplir le planning de garde, pas toujours évident de mon côté !

Niels, mon co-interne avec qui j'ai sans doute passé le plus de temps en stage ; et que dire !? On a bien ri ! J'ai enfin trouvé quelqu'un qui comprend mes blagues que je n'écrirai cependant pas ici. Tu es sans doute le témoin de ma réputation dans l'artéfactologie ! A nos futurs premières gardes chef/interne ensemble !

Cédric, qui a compris dès notre premier stage que mon humour n'était pas adapté en situation publique mais qui n'a rien fait pour m'arrêter ! Toujours dans le calme, tu as su mêler plaisanterie et sérieux dans tout ce que tu as fait. Enthousiaste à l'idée de se raconter nos futures situations professionnelles !

Chérifa, ma « taty » du premier jour, et finalement de la suite de mon internat ! A nos discussions et tout le temps passé ensemble jusqu'à tard le soir pendant nos stages ! Merci pour tous tes conseils et toute l'aide que tu as pu m'apporter.

Jérémy, qui est toujours là pour être dans les bons plans (ou les petits papiers !), mon co-interne avec qui j'ai partagé l'expérience de la rédaction d'un livre ! A nos soirées et toutes nos visio ; n'oublie pas que Patrick a toujours quelque chose à proposer ! Business is business.

A l'ensemble de mes co-internes : **Clara, Jeanne, Fred, Lydia, Julia, Claire, Ismaël (l'histoire d'un vélo ou d'un commencement), Grégouaire (cookistador), Billel (monsieur le Dr Billel Berradj), Gabriel, Célia, Ranshika (de Paris), Tristan (aïe le coude), Yoann et Alexis (les As de MPG), Carine, Mohammed, Léa, Emma, Sirine**, pour votre bonne humeur et toutes ces années passées ensemble.

Merci à tous ceux (ils se reconnaîtront) qui m'ont aidé ou fait mes ponctions lombaires... une belle histoire !

Au **Docteur Éliisa Ouin**, qui a été une cheffe de clinique que chaque interne doit avoir. Merci pour ton aide dans les relectures de mes travaux ; peu importe l'heure ou le moment. Merci pour toutes les explications que tu as pu me fournir pendant mon internat ; aussi bien dans l'apprentissage que dans l'organisation.

Au **Docteur Mickaël Aubignat**, qui fut quelques mois mon co-interne, et qui m'a fait visiter le service et le CHU alors que je venais à peine de choisir la neurologie. Ta passion pour la recherche et ton implication dans la pathologie parkinsonienne sont incontestables, tu es une source d'inspiration pour les internes qui souhaitent se diriger vers l'universitaire. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité dès que le besoin se présente.

Au **Docteur Emmanuel Wiener**, qui par son souci d'apporter la meilleure prise en charge aux patients, m'a appris la nécessité de toujours faire de la biblio' et m'a partagé sa vocation pour la pathologie neurovasculaire dès mon premier semestre.

Au **Docteur Bryan Lawson**, le chef de clinique tout à la fois le plus cool et sérieux que j'ai rencontré. Savant manier l'art des expressions ; ancien co-interne pendant notre premier stage au CHU, j'en retiendrai une qui nous avait bien fait rire : « coup dure pour le joueur français ».

Au **Docteur Eva Diab**, cheffe de clinique, toujours prête à aider et à écrire des papiers ; passionnée par la neurophysiologie, elle a pu découvrir le domaine de l'artéfactologie grâce à moi. Merci pour ton humour et ta bonne humeur malgré un travail parfois (souvent ?) surchargé.

Au **Docteur Carole Nouboué**, cheffe de clinique, que j'ai eu la chance de côtoyer lors de mon stage en neurophysiologie. Merci pour ta disponibilité et ton aide pendant les 6 mois.

Merci à tous mes chefs de neurologie ; les Professeurs Godefroy, Szurhaj et Macron ainsi que les Docteurs Al Khedr, Andriuta, Arnoux-Courselle, Barbay, Basile-Fantinato, Canaple, Chen, Flamand, Lamy, Leclercq, Masmoudi, Mercier-Bryczman, Merle, Perin, Perron, Pottecher, Thibault et Tir pour tout ce que vous m'avez appris. Merci pour votre confiance et vos enseignements qui m'ont permis de progresser.

A toutes les **infirmières (et infirmiers !)**, **aides-soignantes**, **les agents d'accueil et les secrétaires** du service de neurologie : un travail d'équipe dans la bonne humeur est toujours plus simple !

A toute l'**équipe du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (LNFP)** de l'Université Picardie Jules Verne. Merci pour vos conseils pendant mon Master 2 et votre sympathie qui ont participé à l'agréable année recherche dont j'ai eu l'opportunité de bénéficier.

Sommaire

Abréviations	16
Table des figures	17
Table des tableaux	17
1. Introduction	18
2. Méthodes	19
3. Résultats	23
4. Discussion	29
Références	32
Annexe 1 : Critères d'inclusions et de non-inclusions de la cohorte GRECogVASC.....	38
Annexe 2 : Analyses volumétriques selon le statut amyloïde	39

Abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

MA : Maladie d'Alzheimer

EPVD : Espaces périvasculaires dilatés

CSO : Centre semi-ovale

ASB : Anomalies de substance blanche

TEP : Tomographie par émission de positon

AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

IQR : Intervalle inter-quartile

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MMSE : Mini-Mental State Examination

Table des figures

Figure 1 - Superposition des masques lésionnels montrant la localisation des AVC selon le statut amyloïde (Rouge : TEP positive, Bleu : TEP négative).....	27
Figure 2 - Analyse VLSM localisations (voxels) des anomalies de substance blanche significativement supérieures chez les patients avec une TEP amyloïde positive (n=91)	28

Table des tableaux

Tableau 1 – Description de la population IDEA3	24
Tableau 2 – Indicateurs IRM selon le statut amyloïde.....	26

1. Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent une des causes majeures de handicap dans le monde (1,2). Au moins la moitié des patients ayant eu un AVC développe un trouble cognitif, léger dans deux tiers des cas et une évolution vers une démence pour le tiers restant (3). Les mécanismes lésionnels responsables de ce handicap restent partiellement identifiés (4,5).

Les déterminants lésionnels des troubles cognitifs post-AVC incluent de multiples constatations d'imagerie. Les troubles cognitifs post-AVC sont plus fréquemment liés à un AVC hémisphérique (6,7), notamment une atteinte de l'hémisphère gauche (4,7–9), en particulier dans les lobes frontaux et temporaux et le thalamus gauche (4,6). D'autres caractéristiques d'imagerie ont été documentées (5) : le volume lésionnel (qui peut être lié à l'effet cumulatif d'AVC multiples) (4), l'étendue des anomalies de substance blanche (ASB) (4,7,10), en particulier lorsqu'une analyse volumétrique est utilisée (11), l'atrophie hippocampique et cérébrale (4), les espaces périvasculaires dilatés (EPVD), les microsaignements (MS) (4) et l'hémorragie corticale (4,7). Cependant, les modèles basés sur les biomarqueurs IRM n'expliquent qu'environ un quart de la variance des performances cognitives (4), suggérant ainsi que d'autres facteurs lésionnels puissent contribuer aux troubles cognitifs (4,5). La maladie d'Alzheimer (MA) contribue jusqu'à 30 % des démences post-AVC (12,13) sur des bases cliniques. Avec le développement de la tomographie par émission de positons (TEP), il est possible de déterminer *in vivo* la présence de dépôts amyloïdes, un marqueur de la MA et de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). La prévalence de la positivité de la TEP amyloïde après un AVC a été estimée entre 15 et 20 % (14–17). Dans les études transversales (18) et longitudinales (19,20), elle est associée à des troubles cognitifs plus sévères. Des études antérieures portant sur les troubles cognitifs post-AVC indiquent qu'une amyloïdopathie est plus fréquemment associée chez les patients plus âgés, avec un déficit cognitif plus sévère au départ et développant un déficit cognitif, en particulier une démence et un déficit de la mémoire (17,20). Puisqu'il n'est pas possible de rechercher une MA associée chez tous les patients atteints de troubles cognitifs post-AVC, il pourrait être utile d'identifier les facteurs qui aident à repérer l'amyloïdopathie. Nous avons donc cherché à examiner la relation entre les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'amyloïdopathie.

L'objectif de notre étude basée sur la cohorte IDEA3 (18) était donc de déterminer les indicateurs morphologiques IRM associés à l'amyloïdopathie.

2. Méthodes

2.1 Conception de l'étude et population

La population étudiée correspondait à la cohorte IDEA3 (18) déjà publiée. Les patients éligibles devaient être âgés de 40 à 85 ans, francophones, hospitalisés pour la prise en charge d'un AVC confirmé par imagerie depuis moins de 30 jours et présenter au moins un score cognitif altéré lors de l'évaluation de suivi. Les critères de non-inclusion étaient identiques à ceux de l'étude GRECogVASC (Groupe de Réflexion pour l'Évaluation Cognitive Vasculaire) (3) (*annexe 1*). L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes Nord-Ouest II, Amiens, France ; référence : 2013/27, 11 juillet 2013.

2.2 IRM cérébrale morphologique, acquisition et interprétation

Les IRM ont été obtenues à l'aide d'un appareil General Electric Medical Systems de modèle SIGNA HDxt 3 Tesla. Trois séquences (3DT1, FLAIR et SWI) ont été utilisées pour la présente étude.

2.3 Analyse visuelle des indicateurs IRM

La présence, le type et le nombre d'infarctus et d'hémorragies cérébrales ont été évalués visuellement sur les séquences 3DT1, FLAIR et SWI selon une méthode déjà validée (21,22). Les ASB et les MS ont été définis selon les critères de STRIVE (22). Le nombre de MS lobaires, sous-corticales, du tronc cérébral et du cervelet a été évalué. Le score bilatéral (hémisphère gauche + droit) a été utilisé pour l'analyse. La présence d'hémorragie corticale a été évaluée à l'aide du score de Charidimou et al (23) (0 : absence, 1 : 1 à 3 sillons et 2 : plus de 3 sillons adjacents ou au moins 2 sillons non adjacents).

Le nombre d'EPVD dans les centres semi-ovales (CSO) et dans la région des ganglions de la base (BG) a été déterminé (24) dans chaque hémisphère et exprimé selon le score d'Edinburgh (25) (0 : pas d'espaces dilatés, 1 : 1 à 10 espaces, 2 : 11 à 20 espaces, 3 : 21 à 49 espaces et 4 :

plus de 40 espaces dilatés). Le score bilatéral (hémisphère gauche + droit) a été utilisé pour l'analyse. L'atrophie de l'hippocampe a été évaluée à l'aide du score de Scheltens (26) (hémisphère gauche + hémisphère droit) sur des séquences coronales 3DT1.

2.4 Volumes des structures cérébrales

Nous avons utilisé les services « Vol2Brain (27)» et « Hips (28) » des pipelines Volbrain (<https://www.volbrain.net/>), qui calculent les informations volumétriques du cerveau à partir de séquences 3DT1 natives. La fonction « Vol2Brain » peut être utilisée pour obtenir les volumes de matière blanche et grise, ainsi que les différents gyri des lobes cérébraux ou les noyaux sous-corticaux (caudé, pallidum, putamen, thalamus, amygdale, accumbens). Pour des raisons de contrainte du nombre de mots, seuls les résultats significatifs sont rapportés (*voir annexe 2 pour toutes les mesures*). Le service « Hips » utilise le protocole Kulaga-Yoskovitz (28,29) et fournit le volume total de l'hippocampe ainsi que celui de trois compartiments (CA1-3, CA4-DG et subiculum).

2.5 Volume et localisation de l'AVC à l'aide de masques de lésion

Les masques de lésions (correspondant aux cavités de l'AVC) ont été segmentés sur la séquence 3DT1 dans l'espace natif à l'aide d'une méthode validée précédemment (21,30,31). Les images IRM 3DT1 et les masques lésionnels ont ensuite été normalisés dans l'espace MNI152 à l'aide du logiciel SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) fonctionnant sous Matlab2018® (<https://fr.mathworks.com/>). Cette procédure a été utilisée pour calculer le volume cérébral normalisé total et le volume normalisé de la lésion (4).

Des masques de lésions ont été utilisés pour analyser l'association entre le statut amyloïde et le volume et la localisation de l'AVC. Après examen visuel de la superposition des lésions en fonction du statut TEP (cf. résultats), nous avons calculé le volume des lésions frontales (correspondant à la somme des volumes des lésions situées dans les lobes frontaux droit et gauche selon l'atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) (32)) et des lésions temporo-occipitales (correspondant à la somme des volumes des lésions situées dans les régions temporo-occipitales droite et gauche selon l'atlas AAL (32)).

2.6 Volume et localisation des ASB par segmentation

Après avoir aligné les images FLAIR avec les images 3DT1 natives (en utilisant le logiciel SPM12), les ASB ont été segmentées en utilisant l'algorithme de prédiction des lésions LST® pour SPM12, une méthode déjà validée dans les accidents vasculaires cérébraux (11,33). Un examinateur a ensuite vérifié visuellement toutes les segmentations et a supprimé manuellement les artefacts (susceptibilité, flux du liquide céphalo-rachidien (LCR) et des vaisseaux, os et plexus choroïdes). Cette analyse a fourni des volumes et des masques d'ASB qui ont été utilisés pour l'analyse Voxel-based Lesion-Symptom mapping (VLSM) (30) en fonction du statut amyloïde. Les analyses VLSM ont été réalisées à l'aide de NiiStatV9 (www.nitrc.org/projects/niistat/) opérant sous Matlab2018® (34), en utilisant une analyse voxel par voxel. L'analyse a été réalisée à l'aide des masques d'ASB normalisés ; le statut amyloïde était la variable dépendante et l'analyse a été ajustée en fonction du volume d'ASB, utilisé comme covariable (log-transformé). L'analyse a été restreinte aux voxels présentant une ASB chez au moins 4 patients, comme validé précédemment (30). Le seuil a été ajusté en utilisant la méthode du *false discovery rate* et un seuil de significativité $p \leq 0,01$. La localisation des ASB a été effectuée en utilisant l'atlas de la matière blanche ICBM-DTI-81 dans l'espace MNI152 (35).

2.7 Analyses statistiques

2.7.1 Indicateurs visuels

Les caractéristiques IRM suivantes ont été comparées en fonction du statut de la TEP amyloïde : nombre de MS lobaires et profonds, nombre d'EPVD dans les CSO et les BG, présence d'hémorragie corticale et d'atrophie hippocampique. Les variables continues ont été comparées à l'aide d'un test de Mann Whitney, tandis que les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test exact de Fisher ou du test du Chi² en fonction du nombre de catégories. La présence de ces indicateurs IRM a été comparée en fonction du statut amyloïde (résultats présentés sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane et IQR).

2.7.2 Caractéristiques volumétriques cérébrales en fonction du statut amyloïde

Les comparaisons de volumes selon le statut amyloïde ont été limitées aux 143 mesures volumétriques brutes des structures. Comme il s'agissait d'une première étape bivariée avant l'analyse multivariée, aucun ajustement n'a été effectué pour les analyses multiples.

2.7.3 Localisation de la lésion de l'AVC en fonction du statut amyloïde

Le volume des lésions cérébrales frontales et temporo-occipitales a été comparé en fonction du statut amyloïde. Afin de déterminer si la prédominance de la localisation était liée au type d'accident vasculaire cérébral, cette analyse a été complétée en ajoutant l'interaction avec le type d'accident vasculaire cérébral. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'une analyse de régression logistique pas à pas avec le statut amyloïde comme variable dépendante, et les variables indépendantes suivantes ont été soumises à l'analyse : volume des lésions frontales, volume des lésions temporo-occipitales et l'interaction avec le type d'accident vasculaire cérébral (infarctus, hémorragie).

2.7.4 Volume et localisation des ASB en fonction du statut amyloïde

Le volume global des ASB a été comparé en fonction du statut amyloïde. La localisation a été analysée à l'aide de l'analyse VLSM (cf. §2.6.).

2.7.5 Analyse multivariée des indicateurs IRM significatifs

Les résultats de tous les indicateurs IRM significatifs obtenus à chaque étape (indicateurs visuels, volumétriques, localisation de l'AVC et localisation des ASB) ont été soumis à une analyse multivariée afin de définir ceux qui représentaient les facteurs indépendants les plus robustes et les plus fortement associés à l'amyloïdopathie.

La première étape a consisté à examiner l'effet de l'âge, un facteur de confusion majeur. Elle a été réalisée à l'aide d'une analyse de régression logistique avec le statut amyloïde comme variable dépendante, l'âge comme covariable et tous les indicateurs IRM significatifs trouvés lors de l'étape bivariée.

La deuxième étape a permis d'examiner la robustesse des indicateurs IRM résistants à l'ajustement pour l'âge à l'aide d'une analyse par bootstrap (n=5000 permutations). Elle a été réalisée à l'aide d'analyses de régression logistique (une par indicateur IRM) avec le statut amyloïde comme variable dépendante.

Enfin, les indicateurs IRM robustes ont été soumis à une analyse de régression logistique pas à pas pour déterminer si certains d'entre eux étaient indépendamment associés au statut amyloïde. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'une analyse de régression logistique pas à pas avec le statut amyloïde comme variable dépendante et les indicateurs IRM robustes comme variables indépendantes.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R 4.2.3 via l'interface RStudio version 2023.03.04+386 et SAS 7.15. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p \leq 0,05$, sauf indication contraire.

3. Résultats

3.1 Population

Entre octobre 2014 et novembre 2019, 91 patients (*tableau 1*) ont été inclus dont les caractéristiques ont déjà été détaillées (18). Les TEP au florbétapir (réalisées en moyenne 2 ans après l'AVC) étaient positives chez 14 patients. Les sous-types d'AVC, caractérisés par une majorité d'AVC ischémiques (n=81), ne différaient pas selon le statut amyloïde (*tableau 1*).

Tableau 1 – Description de la population IDEA3

(Variables qualitatives exprimées en pourcentage (%), ordinales en médiane et intervalle interquartile IQR, et continues par moyenne \pm écart-type)

Caractéristiques démographiques	
Age (année)*	63,26 \pm 10,71
Sexe masculin (%)	68,10
Droitier (%)	89
Facteurs de risques vasculaires	
Hypertension artérielle (%)	61,5
Indice de masse corporelle (kg/m ²) (18,5-25/25-30/>30, %)	29,7 / 41,8 / 28,6
Diabète / Hypercholestérolémie (%)	19,8 / 49,5
Tabac (actif/sevré, %)	20,9 / 16,5
(Ethyliisme (actif/sevré, %)	2,2 / 2,2
Fibrillation atriale (%)	18,7
Antécédent personnel d'AVC/AVC ischémique (%)	5,5 % / 3,3
Etiologie des AVC	
AVC ischémique (%)	89
Cardio-embolique (%)	24,7
Maladie des petites artères (%)	17,3
Athérosclérose (%)	4,9
Dissection (%)	3,7
AVC hémorragique (%)	11
Angiopathie amyloïde (%)	30
Hypertension (%)	50
Autres (%)	20
Données cliniques et scores pré-AVC	
IQCode*	48,9 \pm 2,5
NIHSS à l'admission	5,6 \pm 5,8
Données cliniques et scores à l'inclusion	
Echelle de Rankin modifiée	2 [1–3]
Symtômes dépressifs	14,5 \pm 11,3

MMSEa	25,9 ± 3,6
MoCA	22,3 ± 4,4
4IADL	1,76 ± 2,31
Syndrome dysexécutif comportemental	1,76 ± 2,31

IQCode : Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. NIHSS : National Institutes of Health Stroke;yr: year. 4IADL : score sur l'échelle des 4 activités instrumentales de la vie quotidienne. MMSEa, Mini-Mental State Examination, score ajusté sur l'éducation; MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

3.2 Indicateurs IRM visuels et statut amyloïde

Dans le sous-groupe TEP amyloïde positif, l'IRM a montré un nombre plus élevé de MS lobaires et d'EPVD dans le CSO (*tableau 2*). Pour contrôler la contribution possible de l'AAC à ces résultats, la même analyse a été effectuée dans le sous-groupe des infarctus : le nombre plus élevé de MS lobaires ($p=0,05$) et d'EPVD dans le CSO ($p=0,02$) chez les patients avec une TEP positive a encore été observé. Pour la suite de l'analyse, nous avons considéré la présence d'EPVD significatif (seuil ≥ 2) dans le CSO.

3.3 Analyse volumétrique des structures cérébrales

Bien que le volume cérébral total ne différait pas en fonction du statut amyloïde, certaines structures profondes, frontales et temporales étaient plus petites dans le sous-groupe avec amyloïdopathie (*tableau 2*). (*Analyses volumétriques non significatives : voir les résultats en annexe 2*).

Tableau 2 – Indicateurs IRM selon le statut amyloïde

Indicateurs IRM	TEP amyloïde positive	TEP amyloïde négative	P
Hémisphère lésé (gauche/droit)	57,1 / 50	49,4 / 40,3	0,8 / 0,6
AVC de fosse postérieure	28,6	35,1	0,8
Atrophie hippocampique (score de Scheltens)	2,79 ± 1.89	1,79 ± 1.87	0,052
Microsaignements Lobaires / Profonds	0,5 [0-5,3] / 0 [0-0]	0 [0-1] / 0 [0-0]	0,035 / 0,7
Hémosidérose corticale	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0,2
Espaces périvasculaires dilatés CSOvale / Ganglions de la base	1,21 ± 0,58 / 1,21 ± 0,43	0,91 ± 0,47 / 1,17 ± 4,73	0,033 / 0,5
Analyses des volumes (cm³)			
Volume cérébral total	979,93 ± 191,72	1020,49 ± 142,98	0,20
Noyau accumbens	0,407 ± 0,087	0,483 ± 0,113	0,019
Noyau amygdalien	1,655 ± 0,411	1,943 ± 0,308	0,003
Diencéphale ventral	8,153 ± 0,813	8,853 ± 1,119	0,028
Pôle frontal	5,268 ± 0,659	5,927 ± 1,205	0,006
Gyrus rectus	3,188 ± 0,424	3,565 ± 0,580	0,023
Gyrus frontal inférieur F3 (partie operculaire)	4,823 ± 0,9	5,595 ± 1,091	0,015
Gyrus frontal moyen supérieur	9,828 ± 1,701	10,742 ± 1,559	0,049
Planum temporale	3,110 ± 0,454	3,512 ± 0,516	0,008
Opercule frontal	2,942 ± 0,426	3,413 ± 0,625	0,008
CA4-Gyrus denté	0,532 ± 0,206	0,641 ± 0,151	0,022

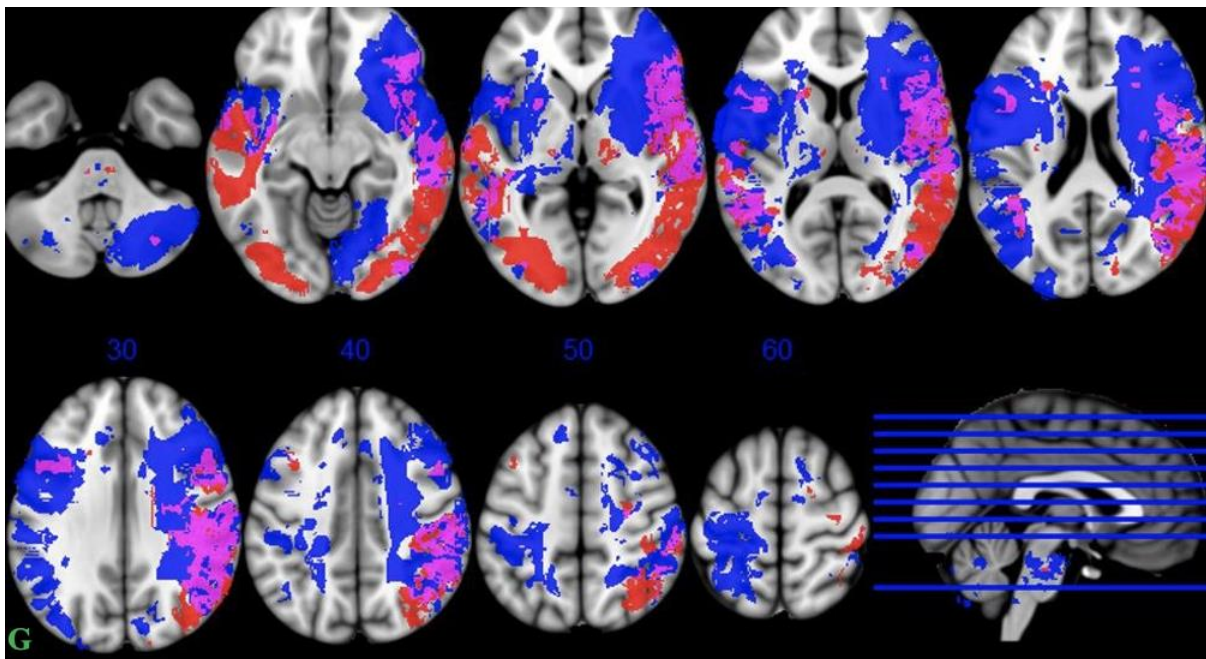
CSOvale: centre semi-ovale

*moyenne ± écart-type et médiane [IQR]

3.4 Volume lésionnel et localisation de l'AVC en fonction du statut amyloïde

Le volume de l'AVC ne différait pas ($p=0,5$) en fonction du statut amyloïde (sous-groupe amyloïde positif : $1195,5 \text{ mm}^3$ [204,25-12104,75] ; sous-groupe amyloïde-négatif : 852 mm^3 [185-4113,5]). L'analyse visuelle de la localisation des lésions (*figure 1*) suggérait une prédominance des lésions hémisphériques postérieures dans le sous-groupe amyloïde-positif. En bonne concordance, l'analyse de régression logistique pas à pas a montré que le nombre de régions temporo-occipitales lésées était plus élevé (OR : 0,004, IC95% : 0,001-0,253 ; $p=0,009$) dans le sous-groupe amyloïde positif (volume de la lésion frontale : $p=0,9$). Ce résultat n'a pas été modifié par le type d'AVC, comme le montre l'interaction non significative nombre des lésions temporo-occipitales x type d'AVC ($p=0,3$). La présence d'une cavité lésionnelle dans la région temporo-occipitale a été prise en compte pour la suite de l'analyse.

Figure 1 - Superposition des masques lésionnels montrant la localisation des AVC selon le statut amyloïde (Rouge : TEP positive, Bleu : TEP négative)



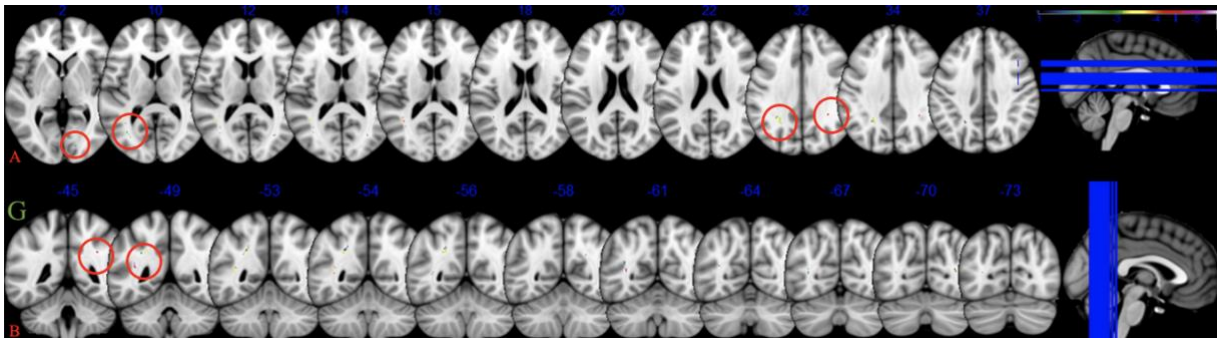
L'hémisphère gauche (G) est représenté à gauche de la figure.

3.5 ASB et distribution selon le statut amyloïde

Le volume total des ASB était plus important ($p=0,031$) chez les patients atteints d'amyloïdopathie (sous-groupe amyloïde-positif : $37,36 \pm 27,33 \text{ cm}^3$; sous-groupe amyloïde-négatif : $22,87 \pm 24,89 \text{ cm}^3$).

L'analyse VLSM de la localisation des ASB a montré 138 voxels résistants à l'ajustement pour analyses multiples (seuil $z < -3,143$) : ils étaient principalement situés dans la partie postérieure des hémisphères, en particulier dans les radiations optiques gauches, les radiations thalamiques postérieures et le faisceau longitudinal supérieur droit (*figure 2*). Pour la suite de l'analyse, nous avons considéré que la présence d'ASB dans cette région postérieure d'intérêt était appelée « ASB postérieures ».

Figure 2 - Analyse VLSM localisations (voxels) des anomalies de substance blanche significativement supérieures chez les patients avec une TEP amyloïde positive (n=91)



Hémisphère gauche à gauche (G) des images. La ligne supérieure représente des coupes axiales et la ligne inférieure des coupes coronales.

3.6 Analyse multivariée

L'analyse de régression logistique prenant en compte l'âge a montré qu'aucun des volumes des structures cérébrales et de l'ensemble des ASB n'a résisté à cette analyse (tous les $p > 0,15$, sauf pour l'amygdale et le pôle frontal où $p=0,08$). La présence d'AVC dans les régions postérieures (OR= 14, 95%CI : 2,11-93, $p=0,0001$), d'EPVD significatif dans le CSO (OR= 4,963, 95%CI : 1,02-24,3, $p=0,05$), et d'ASB postérieures (OR= 228,4, 95%CI : 11,5-4554, $p=0,0001$) ont résisté à l'ajustement pour l'âge contrairement à la présence de MS lobaire ($p=0,3$).

Les facteurs qui ont résisté à l'ajustement pour l'âge (présence d'AVC dans les régions postérieures, d'EPVD dans le CSO et d'ASB postérieures) ont été soumis à la régression logistique pas à pas avec bootstrap. Les trois indicateurs IRM se sont avérés robustes dans

l'analyse bootstrap : (1) AVC dans les régions postérieures (OR= 14, 95%CI : 2,12-92, p=0,0001; bootstrap 95%CI : 4,0-20), (2) EPVD dans le CSO (OR= 5,6, 95%CI : 1,3-24,8, p=0,03 ; bootstrap 95%CI : 1,09-32) et (3) ASB postérieures (OR= 190, 95%CI : 19-1873, p=0,0001 ; bootstrap 95%CI : 31-720).

Enfin, la régression pas à pas a sélectionné la présence d'un AVC dans les régions postérieures (OR= 14, 95%CI : 2,12-92, p=0,0001).

4. Discussion

Notre étude, dont l'objectif était de déterminer les indicateurs morphologiques IRM associées à l'amyloïdopathie, a principalement montré que les patients atteints d'amyloïdopathie avaient (1) une prédominance d'AVC situés dans la région temporo-occipitale, (2) plus d'EPVD au niveau du CSO (3) et plus d'ASB dans les régions hémisphériques postérieures correspondant aux radiations optiques gauches, aux radiations thalamiques postérieures et au faisceau longitudinal supérieur droit. Inversement, les autres caractéristiques (nombre de MS lobaires et volume de l'AVC, volume d'ASB et des structures profondes, frontales et temporales, y compris le gyrus CA4-denté) ne résistaient pas à l'ajustement pour l'âge.

Notre étude montre que les infarctus et les hémorragies prédominent dans les régions temporo-occipitales chez les patients atteints d'amyloïdopathie. Une prédominance lobaire postérieure d'hémorragies et une prédominance occipitale de dépôts amyloïdes ont déjà été rapportées dans l'AAC (36–40). Cependant, à notre connaissance, une prédominance postérieure d'infarctus n'a jamais été rapportée chez des patients atteints d'amyloïdopathie. L'origine de cette prédominance postérieure d'infarctus reste à déterminer. Le profil étiologique des infarctus ne diffère pas selon le statut amyloïde, ce qui exclut cette explication. La contribution possible d'une prédominance postérieure de dépôts amyloïdes peut théoriquement jouer un rôle et doit être analysée. Cependant, les trois études qui ont spécifiquement évalué les relations entre la localisation de l'AVC et l'amyloïdopathie mesurée par TEP n'ont pas montré d'augmentation des dépôts périlésionnels ou ipsilésionnels (14,18,41). Par conséquent, l'origine de la prédominance de la localisation postérieure des AVC, si elle est reproduite dans d'autres études, reste à déterminer. Quel que soit son mécanisme, cela confirme qu'il s'agit d'un marqueur suggérant un dépôt amyloïde à la fois pour les AVC ischémiques et hémorragiques.

Nous avons identifié un plus grand volume d'ASB postérieures chez les patients avec amyloïdopathie, en particulier dans les radiations optiques gauches, les radiations thalamiques

postérieures et le faisceau longitudinal supérieur droit. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans l'AAC, montrant une prédominance postérieure des ASB (42–44), un résultat qui peut être lié à la prédominance postérieure des dépôts amyloïdes dans l'AAC (45). Dans la MA, une prédominance postérieure des ASB a également été montrée, en particulier dans le pourtour postérieur des ventricules (46,47), le splénium du corps calleux (47) et dans les régions temporo-occipitales (48) ou pariéto-occipitales (49). Cette prédominance postérieure a été attribuée à la pathologie de l'AAC associée (42,50,51), à la prédominance postérieure des enchevêtrements neurofibrillaires lorsqu'il s'agit des ASB temporales et de l'amyloïde dans les ASB pariétales (52). Quel que soit son mécanisme, cela confirme que chez les patients ayant subi un AVC, la présence d'ASB postérieures est évocatrice de dépôts amyloïdes, qu'ils soient dus à l'AAC ou à la MA. Les EPVD étaient plus nombreux dans le CSO chez les patients avec des dépôts amyloïdes, un résultat indépendant du sous-type d'AVC. Elle ne peut être attribuée à l'atrophie cérébrale, car elle ne concerne que le CSO et non la région des ganglions de la base et le volume cérébral n'était pas différent selon le statut TEP. Cette constatation a déjà été rapportée dans l'AAC (53–55) et dans la MA (56,57), y compris dans la MA sans AAC (42), bien que ce dernier point reste débattu (42). Cette constatation rappelle la relation entre le système glymphatique et la clairance du peptide β -amyloïde (58,59). Quel que soit son mécanisme, cela confirme que dans l'AVC, les EPVD dans le CSO constitue un marqueur évocateur de dépôts amyloïdes.

Le nombre de MS lobaires était plus élevé chez les patients présentant des dépôts amyloïdes, bien que cela n'ait pas résisté à l'ajustement pour l'âge. Cela a déjà été rapporté dans l'AAC (60,61), mais pas dans la MA sans AAC à notre connaissance. Compte tenu du rôle confondant de l'âge, la contribution des MS lobaires au diagnostic d'amyloïdopathie dans les troubles cognitifs post-AVC nécessite une cohorte plus importante pour être établie. La même interprétation peut être appliquée aux indicateurs volumétriques, dont il a été démontré qu'ils étaient très sensibles à l'âge.

En considérant les analyses dans leur ensemble, ces résultats indiquent que chez les patients atteints de troubles cognitifs après un AVC ischémique ou hémorragique, la présence d'un AVC dans la région temporo-occipitale, d'ASB postérieures ou d'EPVD dans le CSO devrait faire suspecter une amyloïdopathie. Bien que les résultats de l'analyse multivariée suggèrent que la localisation postérieure de l'AVC est le facteur indépendant le plus important, la contribution exacte de ce facteur nécessite une analyse dans une population plus large, ce qui est essentiel pour analyser les contributions respectives des différents facteurs. En outre, une

population externe serait également nécessaire pour effectuer une validation croisée des localisations de l'AVC et des ASB.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, la taille de l'échantillon de patients avec une TEP amyloïde positive était relativement petite, en particulier pour effectuer des analyses en sous-groupes et d'ajustement. Une analyse poolée avec d'autres études dans le domaine améliorerait également la puissance. Deuxièmement, l'intervalle de temps d'environ deux ans entre l'AVC et la TEP pourrait avoir influencé nos résultats. Cependant, cela est très peu probable car nous avons constaté comme d'autres équipes que l'AVC n'influence pas le dépôt d'amyloïde (14,18,41) ; en plus, il est connu que le dépôt amyloïde commence au moins 10 ans avant le déficit cognitif (62). Troisièmement, une association forte et robuste a été observée entre le statut amyloïde et la présence postérieure d'un AVC et d'ASB. Cependant, la généralisation de ces localisations postérieures devrait être validée dans une population externe.

Notre étude présente également de nombreux points forts. Il s'agit de la plus grande cohorte de patients présentant un trouble cognitif post-AVC avec examen TEP à ce jour. Nous avons utilisé une variété de techniques d'analyse d'imagerie qui n'avaient jamais été utilisées auparavant dans la même population, avec des indicateurs IRM obtenus par analyse visuelle, de volume global et de localisation au niveau du voxel. Enfin, nos résultats indiquent que chez les patients atteints de troubles cognitifs post-AVC, quelques caractéristiques morphologiques IRM, l'AVC temporo-occipital, les ASB postérieures et les EPVD dans le CSO, qui sont facilement disponibles en pratique clinique, suggèrent la présence d'AAC ou de MA. Dans ce cas de figure et selon l'état du patient, des recherches étiologiques complémentaires devraient être menées afin d'affirmer l'amyloïdopathie.

Références

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 1 avr 2009;8(4):355-69.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 26 janv 2016;133(4):447-54.
3. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O, GRECOGVASC study group. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):322-34.
4. Puy L, Barbay M, Roussel M, Canaple S, Lamy C, Arnoux A, et al. Neuroimaging Determinants of Poststroke Cognitive Performance. *Stroke*. nov 2018;49(11):2666-73.
5. Godefroy O, Aarabi A, Béjot Y, Biessels GJ, Glize B, Mok VC, et al. Are we ready to cure post-stroke cognitive impairment? Many key prerequisites can be achieved quickly and easily. *Eur Stroke J*. 11 août 2024;23969873241271651.
6. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1994;57(2):202-7.
7. Yang J, Wong A, Wang Z, Liu W, Au L, Xiong Y, et al. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack. *Alzheimers Dement*. janv 2015;11(1):16-23.
8. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology*. 10 déc 2019;93(24):e2257-71.
9. Moulin S, Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 19 juin 2019;19(8):51.
10. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 19 mars 2019;92(12):e1298-308.
11. Lawson B, Martin J, Aarabi A, Ouin E, Tasseel-Ponche S, Barbay M, et al. Poststroke cognitive outcome is better accounted for by white matter abnormalities automated segmentation than visual analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 13 juill 2024;S0035-3787(24)00557-5.
12. Hénon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia:

- incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 9 oct 2001;57(7):1216-22.
13. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. juin 1992;42(6):1185-93.
 14. Wollenweber FA, Därr S, Müller C, Duering M, Buerger K, Zietemann V, et al. Prevalence of Amyloid Positron Emission Tomographic Positivity in Poststroke Mild Cognitive Impairment. *Stroke*. oct 2016;47(10):2645-8.
 15. Mok VCT, Liu WY, Wong A. Detection of amyloid plaques in patients with post-stroke dementia. *Hong Kong Med J*. févr 2016;22 Suppl 2:S40-42.
 16. Koenig LN, McCue LM, Grant E, Massoumzadeh P, Roe CM, Xiong C, et al. Lack of association between acute stroke, post-stroke dementia, race, and β -amyloid status. *Neuroimage Clin*. 2021;29:102553.
 17. Mok VCT, Lam BYK, Wang Z, Liu W, Au L, Leung EYL, et al. Delayed-onset dementia after stroke or transient ischemic attack. *Alzheimers Dement*. nov 2016;12(11):1167-76.
 18. Godefroy O, Barbay M, Martin J, Shields T, Lamy C, Courselle-Arnoux A, et al. Prevalence of Amyloid Cerebral Deposits and Cognitive Outcome After Stroke: The IDEA3 Study. *J Stroke*. mai 2023;25(2):315-9.
 19. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. déc 1997;28(12):2429-36.
 20. Godefroy O, Trinchar N, Marchal E, Lamy C, Canaple S, Meyer ME, et al. Do amyloid cerebral deposits influence the long-term post-stroke cognitive outcome? The IDEA3 study [Internet]. medRxiv; 2024 [cité 13 sept 2024]. p. 2024.07.18.24310673. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.07.18.24310673v1>
 21. Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X, Saint Michel T, Hénon H, Leys D. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain*. août 1998;121 (Pt 8):1545-56.
 22. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. août 2013;12(8):822-38.
 23. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 21 nov 2017;89(21):2128-35.

24. Maclullich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2004;75(11):1519-23.
25. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*. mars 2020;16(3):137-53.
26. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1992;55(10):967-72.
27. Manjón JV, Romero JE, Vivo-Hernando R, Rubio G, Aparici F, de la Iglesia-Vaya M, et al. vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis. *Front Neuroinform*. 2022;16:862805.
28. Romero JE, Coupé P, Manjón JV. HIPS: A new hippocampus subfield segmentation method. *Neuroimage*. déc 2017;163:286-95.
29. Kulaga-Yoskovitz J, Bernhardt BC, Hong SJ, Mansi T, Liang KE, van der Kouwe AJW, et al. Multi-contrast submillimetric 3 Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci Data*. 10 nov 2015;2:150059.
30. Arnoux A, Toba MN, Duering M, Diouf M, Daouk J, Constans JM, et al. Is VLSM a valid tool for determining the functional anatomy of the brain? Usefulness of additional Bayesian network analysis. *Neuropsychologia*. déc 2018;121:69-78.
31. Arnoux A, Triquenot-Bagan A, Andriuta D, Wallon D, Guegan-Massardier E, Leclercq C, et al. Imaging Characteristics of Venous Parenchymal Abnormalities. *Stroke*. déc 2017;48(12):3258-65.
32. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. janv 2002;15(1):273-89.
33. Schmidt P, Pongratz V, Küster P, Meier D, Wuerfel J, Lukas C, et al. Automated segmentation of changes in FLAIR-hyperintense white matter lesions in multiple sclerosis on serial magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101849.
34. Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *Neuroimage*. 16 juill 2012;61(4):957-65.
35. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*. 1 avr 2008;40(2):570-82.

36. Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, et al. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*. 9 févr 2010;74(6):487-93.
37. Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, Riley G, Schwab K, Johnson KA, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 8 nov 2016;87(19):2043-9.
38. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. sept 2007;62(3):229-34.
39. Planton M, Saint-Aubert L, Raposo N, Payoux P, Salabert AS, Albucher JF, et al. Florbetapir Regional Distribution in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease: A PET Study. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1607-14.
40. Charidimou A, Farid K, Tsai HH, Tsai LK, Yen RF, Baron JC. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2018;89(4):410-7.
41. Sahathevan R, Linden T, Villemagne VL, Churilov L, Ly JV, Rowe C, et al. Positron Emission Tomographic Imaging in Stroke: Cross-Sectional and Follow-Up Assessment of Amyloid in Ischemic Stroke. *Stroke*. janv 2016;47(1):113-9.
42. Nagaraja N, DeKosky S, Duara R, Kong L, Wang WE, Vaillancourt D, et al. Imaging features of small vessel disease in cerebral amyloid angiopathy among patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2023;38:103437.
43. Zhu YC, Chabriat H, Godin O, Dufouil C, Rosand J, Greenberg SM, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol*. mars 2012;259(3):530-6.
44. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Ni J, Ayres A, Reed A, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology*. 26 août 2014;83(9):794-800.
45. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983;14(6):924-8.
46. Weaver NA, Doeven T, Barkhof F, Biesbroek JM, Groeneveld ON, Kuijf HJ, et al. Cerebral amyloid burden is associated with white matter hyperintensity location in specific posterior white matter regions. *Neurobiol Aging*. déc 2019;84:225-34.
47. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 26 déc

2006;67(12):2192-8.

48. Pålhaugen L, Sudre CH, Tecelao S, Nakling A, Almdahl IS, Kalheim LF, et al. Brain amyloid and vascular risk are related to distinct white matter hyperintensity patterns. *J Cereb Blood Flow Metab.* mai 2021;41(5):1162-74.
49. Dadar M, Manera AL, Ducharme S, Collins DL. White matter hyperintensities are associated with grey matter atrophy and cognitive decline in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* mars 2022;111:54-63.
50. Lee S, Zimmerman ME, Narkhede A, Nasrabady SE, Tosto G, Meier IB, et al. White matter hyperintensities and the mediating role of cerebral amyloid angiopathy in dominantly-inherited Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195838.
51. Graff-Radford J, Arenaza-Urquijo EM, Knopman DS, Schwarz CG, Brown RD, Rabinstein AA, et al. White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden. *Brain.* août 2019;142(8):2483-91.
52. Newton P, Tchounguen J, Pettigrew C, Lim C, Lin Z, Lu H, et al. Regional White Matter Hyperintensities and Alzheimer's Disease Biomarkers Among Older Adults with Normal Cognition and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):323-39.
53. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, Auriel E, Halpin A, Quimby M, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology.* 23 avr 2013;80(17):1551-6.
54. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, Burnell M, Varlet P, Peeters A, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology.* 7 janv 2014;82(1):57-62.
55. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2013;84(6):624-9.
56. Kim HJ, Cho H, Park M, Kim JW, Ahn SJ, Lyoo CH, et al. MRI-Visible Perivascular Spaces in the Centrum Semiovale Are Associated with Brain Amyloid Deposition in Patients with Alzheimer Disease-Related Cognitive Impairment. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2021;42(7):1231-8.
57. Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, Jäger HR, Wilson D, Charidimou A, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain.* 1 avr 2017;140(4):1107-16.
58. Cavallari M, Dubost F, Guttman CRG, Lee-Messer CW. Editorial: Enlarged

perivascular spaces: etiology and significance. *Front Neurosci.* 2023;17:1321691.

59. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* déc 2014;76(6):845-61.

60. Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol.* oct 2005;110(4):345-59.

61. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 1 avr 2008;70(14):1208-14.

62. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 30 août 2012;367(9):795-804.

Annexe 1 : Critères d'inclusions et de non-inclusions de la cohorte GRECogVASC

Critères d'inclusions :

Patient francophone, âge compris entre 40 et 80 ans, hospitalisation pour infarctus ou hémorragie cérébrale aiguë (< 30 jours), confirmée par imagerie, informateur fiable.

Critère de non-inclusions :

Conditions ou pathologies autres que l'AVC pouvant affecter la cognition (alcoolisme chronique, toxicomanie, insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire, et syndrome paranéoplasique, traitements affectant la cognition (autres que des doses stables d'un anxiolytique ou d'un antidépresseur sérotoninergique), conditions psychiatriques précédemment diagnostiquées (schizophrénie et troubles psychiatriques majeurs nécessitant une hospitalisation de > 2 jours dans un environnement spécialisé) ou conditions neurologiques (retard mental, démence, épilepsie, traumatisme cérébral sévère, épilepsie, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, tumeur cérébrale ou radiothérapie cérébrale) ou des conditions empêchant l'évaluation cognitive (analphabétisme, déficiences sensorielles ou motrices graves, ou trouble de la vigilance - défini par un score ≥ 1 pour l'item 1a de l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), des comorbidités associées à une espérance de vie < 2 ans, une contre-indication à l'IRM, une grossesse, une mesure de protection juridique, et l'absence de consentement écrit et éclairé.

Annexe 2 : Analyses volumétriques selon le statut amyloïde

Régions d'intérêt	TEP amyloïde positive		TEP amyloïde négative		P
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Total noyau accumbens	0,407	0,087	0,483	0,113	0,0187
Total gyrus cingulaire antérieur	9,411	1,364	9,985	1,899	0,2839
Total insula antérieur	7,739	1,404	8,028	1,187	0,4174
Total noyau amygdalien	1,655	0,411	1,943	0,308	0,0031
Total gyrus angulaire	16,339	2,78	17,131	2,478	0,2831
Total gyrus orbitaire antérieur	3,706	0,839	3,752	0,693	0,8261
Total prosencéphale	0,681	0,144	0,678	0,121	0,9467
Tronc cérébral	17,89	1,822	19,064	2,474	0,0946
Total CA1-3	4,14	0,444	4,235	0,666	0,6106
Total CA4-gyrus denté	0,532	0,206	0,641	0,151	0,0216
Total cortex calcarin	6,722	1,413	6,655	1,196	0,8515
Total noyau caudé	5,922	0,917	6,393	1,225	0,1749
Total substance grise du cervelet	97,136	8,226	103,024	10,935	0,0587
Total cervelet	116,182	9,236	122,724	13,229	0,0802
Total substance blanche du cervelet	27,653	5,283	28,782	4,807	0,4281
Total opercule central	6,958	1,47	6,981	1,048	0,9426
Substance grise corticale	462,806	58,338	482,612	53,985	0,2155
Liquide céphalorachidien	285,318	63,586	256,262	67,515	0,1388
Total cuneus	7,7	0,894	7,927	1,324	0,541
Total région entorhinale	3,969	0,848	4,14	0,594	0,4822
Total opercule frontal	2,942	0,426	3,413	0,625	0,0083
Total lobe frontal	146,887	19,188	155,051	18,758	0,139
Total pôle frontal	5,268	0,659	5,927	1,205	0,0059
Total gyrus fusiforme	14,399	1,845	15,535	2,358	0,0912
Substance grise	594,801	67,815	623,683	64,217	0,1283
Total gyrus rectus	3,188	0,424	3,565	0,58	0,0225
Total hippocampe	6,467	0,654	6,733	0,946	0,3163
Cavité intracrânienne	1372,16	139,948	1382,953	136,321	0,7867
Total cortex insulaire	25,81	4,431	26,672	3,604	0,429
Total gyrus occipital inférieur	11,95	2,243	12,102	1,692	0,7702
Total gyrus temporal inférieur	21,735	3,662	22,704	3,15	0,3044
Total gyrus lingual	17,006	2,999	16,966	2,305	0,9547

Total cortex limbique	37,308	4,826	39,3	4,961	0,1689
Total gyrus orbitaire latéral	3,281	0,703	3,705	0,867	0,0881
Total gyrus cingulaire moyen	9,317	1,303	9,997	1,452	0,1056
Total cortex frontal médial	2,539	0,413	2,847	0,649	0,0915
Total gyrus frontal moyen	31,223	4,634	33,443	4,964	0,1238
Total gyrus occipital moyen	8,421	1,306	8,991	1,472	0,179
Total gyrus orbitaire médial	8,143	0,986	8,207	1,173	0,8477
Total gyrus postcentral (segment medial)	1,493	0,271	1,44	0,259	0,4853
Total gyrus precentral (segment medial)	4,597	0,925	4,729	0,761	0,5635
Total gyrus frontal supérieur (segment médial)	9,828	1,701	10,742	1,559	0,0494
Total gyrus temporal moyen	25,743	3,963	25,824	3,728	0,9416
Total lobe occipital	68,257	9,255	69,875	8,638	0,5254
Total pôle occipital	3,274	0,834	3,639	1,059	0,2254
Total gyrus occipital fusiforme	6,469	1,326	6,642	1,195	0,6247
Total gyrus frontal inférieur (partie operculaire)	4,823	0,9	5,595	1,091	0,0144
Total gyrus frontal orbitaire inférieur	2,273	0,49	2,399	0,698	0,5203
Total Pallidum	2,56	0,471	2,483	0,455	0,565
Total Lobe pariétal	85,35	12,491	87,868	10,064	0,4094
Total Gyrus cingulaire postérieur	8,997	1,235	9,319	1,202	0,3605
Total precuneus	20,431	2,868	20,987	2,848	0,5038
Total gyrus parahippocampique	5,614	0,845	5,859	0,804	0,2992
Total insula postérieure	4,366	0,926	4,196	0,728	0,4455
Total Opercule pariétal	3,805	0,935	4,054	0,813	0,3061
Total gyrus postcentral	16,466	2,83	16,736	2,215	0,6886
Total gyrus orbitaire postérieur	5,301	1,007	5,384	0,925	0,7603
Total planum polare	3,11	0,454	3,512	0,516	0,0077
Total gyrus précentral	21,953	3,282	22,264	2,63	0,6962
Total planum temporal	3,215	0,978	3,407	0,736	0,3984
Total Putamen	7,135	1,378	7,724	1,415	0,154
Total région subcallosale	2,646	0,55	2,554	0,602	0,5942
Total gyrus frontal supérieur gauche	23,569	3,784	24,861	3,452	0,2074
Total cortex moteur supplémentaire	9,308	1,426	9,25	1,185	0,8696
Total gyrus supramarginal	13,767	2,516	14,424	1,981	0,2771
Total gyrus temporal transverse	6,716	1,419	6,954	1,267	0,5275

Total lobule pariétal supérieur	16,855	3,3	17,15	2,301	<i>0,6822</i>
Total gyrus temporal supérieur	12,114	2,427	12,566	1,875	<i>0,4308</i>
Total Subiculum	1,795	0,375	1,858	0,264	<i>0,4501</i>
Total lobe temporal	99,194	13,142	103,276	12,755	<i>0,2757</i>
Total Thalamus	9,075	1,576	9,966	1,548	<i>0,0512</i>
Total pôle temporal	16,432	2,615	17,019	2,822	<i>0,4718</i>
Total gyrus frontal inférieur triangulaire	5,241	1,005	5,826	1,129	<i>0,0736</i>
Total gyrus temporal transverse	2,445	0,841	2,71	0,524	<i>0,1201</i>
Total diencéphale ventral	8,153	0,813	8,853	1,119	<i>0,0282</i>
Vermis	8,607	0,986	9,082	1,049	<i>0,1195</i>

Résumé

Biomarqueurs IRM de l'amyloïdopathie post-AVC

Introduction : L'amyloïdopathie, caractéristique de la maladie d'Alzheimer (MA), est un facteur de contribution majeur dans les troubles cognitifs pos-AVC. Il est donc important d'identifier les patients ayant subi un AVC à risque d'amyloïdopathie. L'objectif de notre étude était de déterminer les indicateurs morphologiques IRM associés à l'amyloïdopathie.

Méthodes : L'étude a été réalisée chez les 91 patients de la cohorte IDEA3 (infarctus : n=81 ; hémorragie : n=10), dont 14 avaient une TEP amyloïde positive. Nous avons évalué les indicateurs IRM par des analyses visuelles (microsaignements lobaires (MS), espaces périvasculaires dilatés (EPVD)), volumétriques (volume de différentes structures cérébrales, des anomalies de substances blanches (ASB) et de l'AVC) ainsi que la localisation de l'AVC et des ASB.

Résultats : Trois indicateurs IRM ont résisté à l'ajustement pour l'âge et étaient associés robustement avec l'amyloïdopathie lors de l'analyse par bootstrap : (1) AVC dans les régions postérieures ($p = 0,0001$) ; (2) EPVD dans le CSO ($p = 0,03$) et (3) ASB postérieures ($p = 0,0001$). Enfin, la régression par pas à pas a sélectionné la présence d'un AVC dans les régions postérieures ($p = 0,0001$).

Discussion-conclusion : Cette étude révèle que l'AVC temporo-occipital, quel que soit son sous-type, les ASB postérieures et les EPVD dans le CSO devraient inciter à rechercher une amyloïdopathie chez les patients avec atteints de troubles cognitifs post-AVC.

Mots-clés : TEP amyloïde, AVC, anomalies de la substance blanche, espaces périvasculaires dilatés, analyse volumétrique.

Abstract

MRI biomarkers of post-stroke amyloidopathy

Background: Amyloidopathy, a hallmark of Alzheimer's disease (AD), is a major contributor to post-stroke (PS) cognitive impairment (CI). Thus it is critical to identify PS patients at risk of amyloidopathy. The aim of our study was to determine the structural MRI indicators associated with amyloidopathy.

Methods: The study was performed on 91 patients of IDEA3 cohort (infarct: n=81; hemorrhage: n=10), 14 being amyloid PET positive. We assessed MRI indicators using visual (lobar microbleeds (MB), enlarged perivascular spaces (EPVS)), volumetric (volume of multiple brain structures, of white matter hyperintensities (WMH) and of stroke) and location of stroke and WMH.

Results: Three MR indicators was retained after adjustment for age that were robustly associated with amyloidopathy by bootstrap analysis: (1) stroke in posterior location ($p=0.0001$) ; (2) EPVS in CSO ($p=0.03$) ; (3) posterior WMH ($p=0.0001$). Finally the stepwise regression selected the presence of temporo-occipital stroke ($p=0.0001$).

Discussion-conclusion: This study reveals that temporo-occipital stroke whatever its subtype, posterior WMH and EPVS in the CSO should prompt the search for amyloidopathy in PSCI.

Key words: amyloid PET, stroke, white matter abnormalities, enlarged perivascular spaces, volume analysis