

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1586

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Marie LAFUMA**

Le 09 Octobre 2014

**L'ATROPHIE CORTICALE FOCALE COMME MARQUEUR**  
**DE LA DEGENERESCENCE RETROGRADE DU FAISCEAU PYRAMIDAL:**  
**ETUDE LONGITUDINALE CHEZ 21 PATIENTS**

Directeur de thèse : Professeur François CHOLLET

**JURY**

Monsieur le Professeur	Michel CLANET	Président
Monsieur le Professeur	François CHOLLET	Assesseur
Monsieur le Professeur	Jérémie PARIENTE	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean-François ALBUCHER	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean-Marc OLIVOT	Assesseur



**Monsieur le Professeur Michel CLANET,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Vous nous faites le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Avoir pu bénéficier de votre enseignement pendant mon internat de neurologie a été un grand privilège,

Ce travail est l'occasion de vous exprimer mon profond respect et mon admiration.

.

**Monsieur le Professeur François CHOLLET,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce projet de thèse il y'a deux ans déjà et m'avez ouvert les portes de la recherche.

Je vous remercie d'avoir été présent et de m'avoir dirigée à chaque étape de ce travail.

J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici ma plus sincère gratitude et mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Découvrir la neuropsychologie auprès d'une équipe si motivée et compétente a été une grande chance.

Merci de ton enseignement, et du temps que tu m'as consacré du début de mon année recherche jusqu'à maintenant.

Je te prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Jean-François ALBUCHER,**

Praticien Hospitalier

Neurologie

Cela fut une très grande chance de bénéficier de votre enseignement pendant mon internat.

J'ai beaucoup appris à vos côtés, et votre rigueur, votre passion de la neurologie vasculaire sont un exemple pour moi.

Merci pour votre pour votre aide dans l'inclusion des patients de cette thèse, mais surtout pour votre disponibilité et votre bienveillance à mon égard au cours de ces dernières années.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse.

**Monsieur le Docteur Jean-Marc OLIVOT,**

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Vos travaux et votre expertise dans le domaine de la neurologie vasculaire sont un exemple pour nous tous.

Soyez assuré de mon profond respect.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide de nombreuses personnes que je remercie:

**Pierre CELSIS et Isabelle LOUBINOUX,**

Merci du fond du cœur de m'avoir ouvert les portes de l'unité INSERM 825. Je vous suis très reconnaissante du soutien dont j'ai bénéficié, logistique mais aussi humain.

**Nicolas CHAUVEAU,**

Ingénieur de recherche à l'unité INSERM 825

Ce projet n'aurait jamais pu être mené à bien sans toi. Merci beaucoup de ton aide durant ces deux dernières années et de ta disponibilité.

**Mélanie PLANTON,**

Thésarde en Neurosciences

Merci pour ton soutien indéfectible. Tu as toujours répondu présente dans les moments un peu critiques.... , pour les relectures, les questions de stats, SPM, MriCron et tout le reste.

**Olivier QUERBES,**

Thésard en Neurosciences

Externe en médecine

Ce projet de recherche n'aurait jamais vu le jour sans ton travail sur l'épaisseur corticale, et une très grande partie de cette thèse te revient naturellement.

**Hélène GROS, Nathalie VAYSSIERE, Lucette FOLTIER, Jean-Pierre DESIRAT**

La Dream-team de l'IRM. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous, dans la bonne humeur (sauf quand lucette attend les brancardiers :) et l'entre-aide.

**L'ensemble des patients** ayant accepté de participer à ce protocole de recherche.

**La société de Neurovasculaire,**

dont le financement m'a permis de me consacrer pleinement à ce projet de recherche durant un an.

**L'institut des sciences et du cerveau de Toulouse,**

dont le financement a permis la réalisation des IRM du protocole.

A Matthieu,

Mon amour,

Pour chaque instant de bonheur à tes côtés.

A notre petit garçon à venir.



A ma famille,

On ne la choisit pas mais je n'en aurais jamais voulu d'autre que vous.

A mon père et ma mère,

Merci d'avoir fait un si long chemin pour être à mes côtés ce soir.

Vous avez toujours été de merveilleux parents et je suis très fière d'être votre fille.

A mes deux petits frères préférés,

François, l'ami des furets en détresse, et Antoine, notre jongleur roi du jeu d'échecs.

J'espère que vous me pardonnez le temps où je vous échangeais des centimes tous dorés contre des pièces de dix francs moitié dorées. Je vous aime de tout mon cœur.

A ma famille bretonne d'adoption, Pascal, Claudine, Marie, Clément,

Merci de m'avoir accueillie comme votre propre enfant et de votre générosité. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A mes amis,

Aux toulousains des bancs de fac,

Mes années d'externat puis d'internat gardent une saveur inoubliable grâce à vous, et vous aurez toujours dans mon cœur une place toute particulière.

A cause des fléchettes au London Town, des soirées barcelonaises, romaines, bruxelloises, baritaines, cap-ferretaines et de toutes les choses dont on ne peut pas parler dans une thèse. Et parce que soooliiiiiiiide !!

**Popo**, notre Four préféré, pour ta bonne humeur, tes chutes fourniresques, **et Pozzo** lentilletoune rapido. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec petite babysthétogirl.

**Audrey et Yvan**, pour les réveils sri lankais, la tarte au citron retournée façon nouvelle cuisine, et notre fournisseur libanais officiel. Au petit Auguste Juanito bien sûr, son copain arrive bientôt.

**Hélène**, la plus belle, pour tes talents cachés en minibus, tes dédicaces chapeau, les cosmos, Isabelle Boulay, et tes innombrables apparts (on est contents, on n'a pas bougé le billard la dernière fois).

**François** (oh noooooon) pour ta générosité, ton humour et ton autodérision... Parce qu'il y'a des trucs qui ne peuvent arriver qu'à toi. Le pare brise, la plongée, le « non mais qui est-ce qui m'a fichu une truffe pareille !! », les déchirures en plein rond point...T'inquiète en vrai, on sait bien que t'es pas une truffe et que tu travailles autre chose que le Sudoku en salle de réveil (même si je me dois de rappeler que tu es quand même force 6 de mots fléchés...).

**Sophie et Yoan**. Fifon pour ta bonne humeur, tous nos séjours au ferreeeeêt, à paris, les balades en éléphant au cambodge, la bootytherapy...Yo pour ta bonne foi qu'on aime tant, parce que les maillots de poullenot et le short mode homemade te vont trop bien.. et parce que « bonne nouvelle ! votre sac a été retrouvé et vous attend à Roissy »

**Tonio** notre surfeur «et parfait!», et Amandine, euh vous sauriez pas où je peux trouver un filet de pêche ??

**Flo Grag**, dent d'or à Pezenas, pour la chipolata, la menthe dans les narines et autres idées lumineuses que l'on te doit... mais aussi parce que sans toi on serait encore à faire la plonge à Lima ad vitam eternam. Et à Olivia.

**Flo Poull**, pour le golf dans le couloir, la pinatèque, et parce que tu fais trop bien Aïcha. Aussi parce que découvrir la fourrière bordelaise le lendemain de ta thèse c'était paaaarfait:). Et à Anna.

**Hélène Bouiboui**, parceque le septembrage de p2 avec Fauvel et les soirées au ramier ça crée des liens indéfectibles... Tu as toujours été là pendant toutes ces années, pour les soirées, les sous-colles, les virées croates, et je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite. **A Charlotte** et sa nouvelle vie réunionaise.

Sans oublier nos alliés marquants de ces dernières années : la caravelle, et Léon(ne) la caméléone.

A Aude, Julia et Jo, la fine équipe,

C'est grâce à vous que je ne suis pas encore reconvertie en vendeuse de kebabs ; parce que vous avez ensoleillé mon internat du début à la fin et que l'on peut compter les uns sur les autres.

**Aude**, ma petite aodie, on ne s'est pas quittées depuis notre premier jour d'internes et tu as toujours été là pour moi. Aussi pour Benicassim, le Berghain, les jets, et l'enfer de la mode. Je te souhaite plein de belles choses à venir.

**Julia**, heureusement que tu étais là ces 6 derniers mois il me fallait vraiment une cointerne comme toi! Merci pour ton humour, ton petit caractère et ton soutien. Parcequ'on a vu l'équipe de première division de foot de neuroA en action. A **Christophe** bien sûr, iron man

**Jojo**, notre esprit libre, pour ta droiture et ton intégrité sans concession. Pour ta bonne humeur en surlendemain de garde et ta patience légendaires aussi :). Mais surtout pour la moutarde de Dijon, le keuyeuuk, skippy, et les têtes de veau au pyrénéen.

**Charraski** sa moitié, parce que les gâteaux en forme de goutte c'est vraiment trop bon, les plages de l'île d'Elbe à midi quarante degrés sans ombre vraiment trop cool, et que Mme M aux reines du shopping en léopard elle est vraiment trop belle.

**Clara et Mathias**, pour la coupe Clara Morgane, les crêpes, les randos, la moto et la manchette (avec son cœur de rockeer) et attention au shopping sur Cezane, aodie est en très de te contaminer.

**Emilie et David**, parce que tu es une cointerne et maintenant une amie géniale, drôle et fun.

**Pinou et Marion**, « Et le parapente là haut il commence vraiment à me casser les couilles !!» pour les cannelés façon dame blanche, et parce que vous êtes les sauveurs officiels du guivarch échoué de fin de soirée...

**Jeanbon et Loulou** parceque le stage de neuroradio était super grâce à vous. Allez les photographes, avouez le on s'aime bien quand même.

**Olivier et Amélie**, pour les séances cine piano et la tarte au chocolat.

A l'équipe des gastropodes : **Maeva, Olivier et Gustave, Mathieu Daudé et Audrey** parce que laisse faire je gère et « met la clim », Laura et Sebastien, Julie et Nordine, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

A **Mathieu Rayssac**, pour les diners topchefs et les clémentines sur la muraille de chine, **Céline Derremeaux** ou ping-pong girl, **Paul et Marie** pour les huitres sur le bassin, **Sophie Fournier, Anne-Pascale, Anne, et Chakir**.

Aux amis d'enfance: **Marine, Morgane, Leati, Lili, Laura et Mathilde**.

Aux habitants de Baudot :

**Lola**, pour ta bonne humeur et ta pêche, à nos collaborations professionnelles mais surtout personnelles futures.

**Johanne**, pour les soupes miso, le carnaval et le reste. Je vous souhaite beaucoup de réussite avec Thomas.

**Deborah, Jean, Djilali, Boris, Carole, Laure et Fede**.

A mes cointernes, en vous souhaitant le meilleur pour la suite:

**Delphine** (plus vraiment interne), **Marie, Fleur, Julie, Paul, Vincent, Raphaël, Florence, et Sylvain.**

Aux gens qui m'ont formés :

**Line** pour ta bonne humeur et ta gentillesse en tout circonstance, et **Virginie**, merci beaucoup pour ton aide dans les inclusions des patients du protocole ACFI.

**Blandine**, merci de m'avoir tant appris, j'espère que ta rigueur aura un peu déteint sur moi pendant 6 mois. Merci aussi pour tous les patients inclus grâce à toi...

**Lionel**, mon premier chef... merci pour ta patience envers les deux petits boulets que tu as trainés pendant six mois...euh les filles, un avc tétraplégique sans réflexe...c'est un guillain barré... A **Emilie et Alex.**

**Pascal**, tu es notre exemple à tous. Pour la compétence, l'humanité, l'humilité, et l'humour. Grâce à toi le nerf périphérique est accessible, parfois, et passionnant, toujours. Une pensée pour notre patient préféré: Mr V. of course, et toute l'équipe des explos : Corinne, Babeth, Isabelle et Véronique.

**Luc, Marie, Rachel**, mon stage aux explorations fonctionnelles a été un bonheur en grande partie grâce à vous, grâce à votre disponibilité et votre bonne humeur. Je reste une quiche en EEG mais vous aurez vraiment fait de votre mieux... Merci Rachel et Marie pour les petites pauses sympas de discussion neurologique ou moins neurologique :).

**Fabienne**, je ne garderai que de bons souvenirs de ces six derniers mois. Merci de ta tolérance envers mes fréquentes couffes (ah c'était medoff stimon, j'ai fait medon stimoff), de ta gentillesse, de m'avoir toujours tiré une chaise pendant la visite, et surtout de m'avoir beaucoup appris.

**Alain, Nicolas, Nelly, Angélique, Alexandra**, merci pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Merci les filles de B8 : Chantal, Steph, Nicole, Marie, Janik, Sabrina, Estelle, Marie-Hélène et les autres, d'avoir la pêche tous les jours !

Aux équipes paramédicales de Neuro B, Neuro C, Neuro 43 et 41, des explos et des soins.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>A. CADRE THEORIQUE</b> .....	<b>7</b>
<b>I. LES MALADIES DES PETITES ARTERES CEREBRALES</b> .....	<b>7</b>
1. Marqueurs anatomopathologiques.....	7
- La nécrose fibrinoïde .....	8
- Les microanévrismes.....	8
- La hyalinose .....	8
2. Marqueurs IRM .....	9
Les hypersignaux de la substance blanche:.....	9
Les microsaignements :.....	11
Les dilatations des espaces périvasculaires de Virchow-Robin: .....	12
L'atrophie cérébrale : un nouveau marqueur IRM .....	13
Les modifications micro architecturales de la substance blanche :.....	13
3. Aspects cliniques : la démence vasculaire sous-corticale.....	14
4. Les maladies des petites artères cérébrales : une maladie sous-corticale pure ? .....	16
<b>II. LA DEGENERESCENCE DU FAISCEAU CORTICOSPINAL</b> .....	<b>18</b>
1. Généralités à propos du faisceau corticospinal et du cortex moteur .....	18
2. Généralités sur le concept de dégénérescence axonale .....	20
3. La dégénérescence axonale antérograde du tractus pyramidal:.....	20
4. La dégénérescence axonale rétrograde du faisceau pyramidal.....	22
<b>III. LES METHODES D'ETUDE DU CORTEX IN VIVO</b> .....	<b>28</b>
1. Introduction .....	28
2. La méthode VBM: Voxel based Morphometry.....	29
3. Les méthodes de mesure de l'épaisseur corticale .....	30
4. Comparaison des méthodes de mesure de l'atrophie corticale existantes .....	33
5. Les méthodes d'étude des sillons corticaux .....	35
6. L'IRM à très-haut champ.....	35
7. Les méthodes d'étude de l'anisotropie de la substance grise: .....	37
<b>IV. CONCLUSION ET HYPOTHESES DE RECHERCHE</b> :.....	<b>38</b>

<b>B. PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>39</b>
<b>I. MODALITES DU PROJET: .....</b>	<b>39</b>
1. Cadre de l'étude: .....	39
2. Objectif de l'étude: .....	39
3. Population étudiée: .....	39
4. Protocole expérimental .....	41
<b>II. ANALYSES STATISTIQUES .....</b>	<b>43</b>
1. Le prétraitement:.....	43
2. Mesure de l'épaisseur corticale et du volume de substance grise: .....	44
Par la méthode de l'épaisseur corticale:.....	44
Par VBM (Voxel-Based Morphometry) : .....	45
3. Vérification de la reproductibilité de la mesure .....	45
Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann: .....	45
Par VBM sur le voxel:.....	46
4. Etude du volume de substance grise global et de l'épaisseur corticale moyenne: .....	46
5. Etude du critère de jugement principal:.....	46
Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann: .....	46
Par VBM sur le voxel:.....	47
<b>III. RESULTATS EXPERIMENTAUX .....</b>	<b>48</b>
1. Population étudiée .....	48
2. Reproductibilité de la mesure .....	52
Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann: .....	52
Par VBM sur le voxel:.....	52
3. Volume de substance grise totale et épaisseur corticale moyenne :.....	52
4. Critère principal de jugement .....	53
Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann: .....	53
Par VBM sur le voxel:.....	54
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>56</b>
Population étudiée :.....	56
Atrophies focales : .....	59
Hypertrophies focales : .....	66
Limites et perspectives:.....	67
Conclusion: .....	69

## LISTE DES ABREVIATIONS

3D = 3 dimensions

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de sante

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

BA = Aire de Brodmann

BSI = Brain Shift Integral

CADASIL = Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy

CPP = Comité de Protection des Personnes

DTI = Diffusion Tensor Imaging

EC = Epaisseur corticale

FCS = Faisceau Corticospinal

FWE = Family Wise Error

HRP = Horse Radish Peroxydase

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

IS = Involvement Scale

LCR = Liquide Céphalo-Rachidien

MCI = Mild Cognitive Impairment

MNI = Montreal Neurological Institut

NIHSS = National Institute of health Stroke Score

ROI = Region Of Interest

TBM = Tensor Based Morphometry

OCT = Optical Coherence Tomography

VBM = Voxel Based Morphometry

## RESUME

### **Introduction:**

La maladie artérielle des petites artères cérébrales liée à l'athérosclérose est classiquement responsable de lésions parenchymateuses sous-corticales. De façon surprenante, elle est aussi associée à une atrophie corticale pure, survenant à distance des lésions sous-corticales, dont la physiopathologie n'est actuellement pas élucidée. La dégénérescence rétrograde des neurones du système nerveux central (SNC) est un mécanisme possible de cette atteinte corticale.

Afin de démontrer l'existence d'une dégénérescence axonale rétrograde in vivo chez l'homme, nous avons recherché par IRM l'installation d'une atrophie du cortex moteur à 3 mois d'un infarctus lacunaire profond lésant le faisceau corticospinal (FCS).

### **Méthode:**

Entre Février 2013 et Juillet 2014, tous les patients consécutifs admis dans service de Neurovasculaire (CHU Purpan, Toulouse) pour infarctus cérébral sous-cortical touchant le faisceau pyramidal et ayant un score NIHSS  $\geq 2$  ont été inclus. Ils ont bénéficié d'un examen clinique ainsi que d'une IRM cérébrale à la phase aiguë, puis à 3 mois de l'infarctus. La quantité de cortex était évaluée à chaque temps par deux méthodes : la mesure de l'épaisseur corticale et Voxel-Based Morphometry (VBM).

### **Résultats:**

21 patients ont été inclus ( $70 \pm 10$  ans). Le score NIHSS moyen était à  $3 \pm 1.58$  à J0 et à  $0.22 \pm 0.55$  à 3 mois ; le score de Rankin moyen était à  $2 \pm 1.22$  à J0 et à  $1 \pm 0.55$  à 3 mois.

L'étude par VBM montrait une diminution significative de substance grise au niveau des cortex prémoteur, cingulaire, et insulaire ipsilésionnels à 3 mois. Elle retrouve aussi une augmentation significative de substance grise sur le noyau caudé ipsilésionnel.



**Discussion:**

Nos résultats confirment l'existence d'une dégénérescence rétrograde du FCS chez l'homme, et montrent pour la première fois qu'elle apparaît dès 3 mois. La prévention de cette dégénérescence neuronale secondaire est un enjeu des prochaines années car elle pourrait permettre une meilleure récupération fonctionnelle dans le post-AVC.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que l'atrophie corticale associée aux maladies de la substance blanche sous corticale est au moins en partie secondaire à une dégénérescence neuronale rétrograde.

## INTRODUCTION

La maladie des petites artères cérébrales liée à l'athérosclérose est une maladie associée à l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabac. Elle est classiquement responsable de lésions cérébrales de localisation sous-corticale, ischémiques ou hémorragiques. Il s'agit d'une maladie extrêmement fréquente puisqu'en population générale, la majorité des sujets de plus de 65 ans présente des hypersignaux de la substance blanche (HSSB). Près d'un quart d'entre eux présente par ailleurs un infarctus lacunaire, la plupart du temps silencieux.

Cette maladie si répandue est aussi associée à une atrophie cérébrale, plus importante et d'évolution plus rapide que celle liée au vieillissement physiologique. Cette atrophie globale, mais aussi corticale, reste de mécanisme inconnu. Deux hypothèses peuvent actuellement être envisagées. La première est celle d'une atteinte corticale directe, par microinfarctus notamment. La seconde serait celle d'une atteinte corticale secondaire, liée à un mécanisme de dégénérescence axonale rétrograde.

Les études concernant la dégénérescence rétrograde des neurones du SNC chez l'homme demeurent rares car elles ont nécessité l'avènement de techniques d'imagerie non invasives permettant des études *in vivo*. Actuellement, ces études sur la dégénérescence neuronale rétrograde sont possibles notamment par la mesure en IRM de l'épaisseur du cortex cérébral. Après une revue de la littérature sur les maladies des petites artères cérébrales et la dégénérescence neuronale, nous détaillerons comment cette mesure de l'épaisseur corticale permet d'appréhender les mécanismes de dégénérescence neuronale rétrograde *in vivo*.

## **A. CADRE THEORIQUE**

### **I. LES MALADIES DES PETITES ARTERES CEREBRALES**

Les maladies des petites artères cérébrales sont définies comme l'atteinte des petits vaisseaux cérébraux sous-corticaux de diamètre inférieur à 500 µm. Ce terme de « maladie des petites artères » est en fait dans le langage courant un concept de neuroimagerie, utilisé en cas de présence de lésions cérébrales sous-corticales caractéristiques sans préjuger de la cause de ces lésions parenchymateuses.

Les atteintes des petites artères cérébrales peuvent cependant être d'étiologies diverses, et Pantoni en décrit ainsi six sous types: le type I, lié à l'athérosclérose (âge, facteurs de risque cardiovasculaires), le type II lié à l'angiopathie amyloïde, le type III lié aux maladies artérielles génétiques (CADASIL, CARASIL, Fabry..), le type IV lié aux maladies inflammatoires et autoimmunes (vascularites), le type V lié aux collagénoses, et le type VI lié aux autres causes (post-radiques par exemple) (Pantoni et al., 2010). Nous nous intéresserons surtout ici aux maladies des petites artères cérébrales de type I liées à l'athérosclérose, et le terme de microangiopathie fera référence par défaut à la microangiopathie cérébrale hypertensive.

La maladie des petites artères de type I est associée à des lésions anatomopathologiques et IRM caractéristiques, elles-mêmes responsables de tableaux cliniques caractéristiques.

#### **1. Marqueurs anatomopathologiques**

Les maladies des petites artères de type I sont caractérisées en anatomopathologie par l'association de plusieurs lésions microscopiques parmi lesquelles la nécrose fibrinoïde, les microanévrismes, et la hyalinose (associée à fibrohyalinose et lipohyalinose).

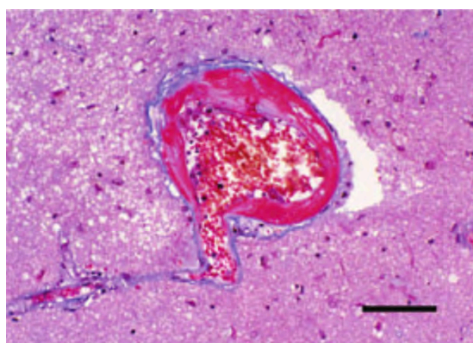
CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales

- La nécrose fibrinoïde

La nécrose fibrinoïde, essentiellement associée à l'hypertension artérielle, est un matériel amorphe éosinophile se déposant dans la média des petites artères cérébrales et rénales. Elle est formée d'exsudats de protéines plasmatiques (fibrine) et de cellules musculaires lisses nécrosées. Cette nécrose fibrinoïde aboutit à la formation de microanévrismes et de thrombi muraux.

- Les microanévrismes

Les microanévrismes ont initialement été décrits par Fischer chez les malades hypertendus, et correspondent à des dilatations artérielles de 300 à 1100  $\mu\text{m}$  de diamètre, avec disparition de la paroi limitante interne. Ils se localisent préférentiellement aux bifurcations artérielles. Ils peuvent se compliquer de phénomènes ischémiques, présentant d'ailleurs fréquemment en leur sein un thrombus mural, ou de phénomènes hémorragiques par rupture (Figure 1).



**Figure 1: Microanévrisme d'une artère lenticulostrée contenant un thrombus mural.**  
Coloration Masson Trichrome, Bar 100  $\mu\text{m}$ . Tiré de « Cerebral small vessel disease » (L Pantoni et P Gorelick).

- La hyalinose

La hyalinose est un dépôt éosinophile situé dans la paroi artérielle, constitué de collagène et de cellules musculaires lisses en dégénérescence. Il est possible que la nécrose fibrinoïde soit un stade précurseur de la hyalinose mais aucune étude n'a démontré ce processus. L'association de zones de fibrose aux zones de hyalinose détermine la fibrohyalinose. Le terme de lipohyalinose introduit par Fischer décrit lui un processus de destruction vasculaire, liée aux dépôts de hyalinose et de macrophages spumeux dans la paroi artérielle.

## **2. Marqueurs IRM**

L'intérêt croissant pour l'étude des maladies des petites artères cérébrales ces dernières années est essentiellement lié aux progrès de la neuroimagerie. Les techniques d'IRM actuelles permettent en effet la détection de leurs complications, plus difficilement appréhendables par anatomopathologie ou scanner que celles des maladies des gros vaisseaux cérébraux.

Les quatre principaux marqueurs IRM des maladies des petites artères sont les hypersignaux de la substance blanche, les infarctus lacunaires, les microsaignements et les dilatations des espaces de Virchow-Robin. D'autres marqueurs moins classiques comme l'atrophie cérébrale, les modifications corticales en IRM à haut champ, et les modifications d'anisotropie de la substance blanche en diffusion ont été décrits plus récemment ; ces nouveaux marqueurs IRM semblent associés au tableau clinique moteur et cognitif.

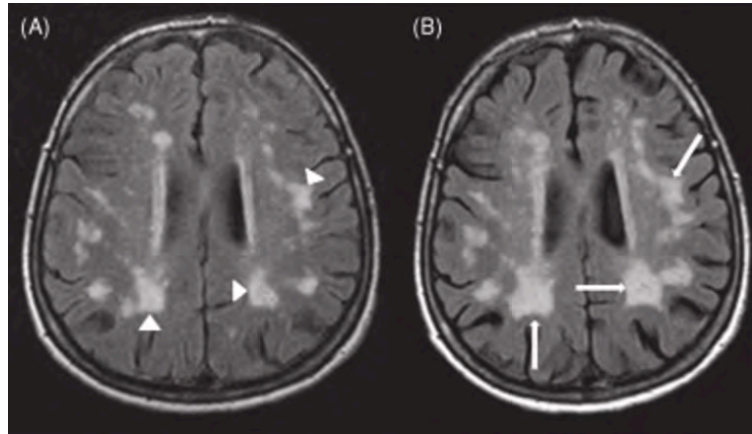
### *Les hypersignaux de la substance blanche:*

Les hypersignaux de la substance blanche ont été décrits par Hachinski il y'a cinquante ans qui introduit le terme de leucoaraiose, du grec leuko: blanc et araios: raréfaction (Hachinski et al., 1987). Ce sont les anomalies IRM les plus fréquentes chez le sujet âgé, touchant près de 90 % des plus de 65 ans (Soderlund et al., 2003). Il s'agit de zones de signal anormalement élevé visibles en T2 ou en Flair, de localisation préférentiellement périventriculaire, allant de signaux nodulaires éparses à des formes confluentes.

Les facteurs de risque d'hypersignaux de la substance blanche sont les facteurs de risque cardiovasculaires classiques et les antécédents familiaux d'HSSB (Barkhof and Scheltens., 2002; Atwood et al., 2004).

Le volume des HSSB progresse chaque année de 0,23 à 1,33 cm<sup>3</sup> en population saine. Les facteurs accélérant cette progression sont l'hypertension artérielle (2 cm<sup>3</sup>/an), la maladie causale (3,96 cm<sup>3</sup>/an en cas de CADASIL) et surtout la charge lésionnelle initiale. Une publication récente à partir de la LADIS study (Leukoaraiosis and Disability Study) a montré sur 200 patients que cette charge lésionnelle initiale au moment de l'inclusion était le principal facteur prédictif de la croissance des HSSB (Schmidt et al., 2012) (Figure 2).

CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales



**Figure 2: Progression rapide des hypersignaux de la substance blanche en 3,5 ans d'évolution.**  
(*Small cerebral vessels disease, Pantoni et Gorelick., 2014, Cambridge edition*)

Ils correspondent en anatomopathologie à des zones de perte myélinique et d'oligodendrocytes, avec augmentation relative d'astrocytes. Il s'y associe une atteinte axonale, avec une perte de densité axonale mais aussi des fibres axonales plus fines.

Le mécanisme de formation des HSSB n'est pas connu, mais il s'agit probablement d'un mécanisme d'hypoperfusion chronique, les petites artères situées dans ces zones étant sténosées par un dépôt de hyalinose pariétal.

Les infarctus lacunaires :

Les infarctus lacunaires sont dus à l'occlusion de petites artères cérébrales perforantes. Ils sont associés aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques et particulièrement à l'hypertension artérielle (Arauz et al., 2003). Ce sont des cavités de diamètre inférieur à 15 mm, dont le signal est celui du LCR sur l'ensemble des séquences IRM. Ces cavités sont de localisation profonde, typiquement au niveau des noyaux gris centraux, de la substance blanche hémisphérique et du tronc cérébral. La lacune proprement dite est souvent circonscrite par une zone d'hypersignal de la substance blanche (Englund et al., 2002).

La définition ci dessus est donc radiologique, et si la grande majorité des infarctus lacunaires sont liés à de la microangiopathie (Bailey et al., 2012), toutes les autres causes d'ischémie cérébrale peuvent aussi être en cause. Les différentes cardiopathies emboligènes peuvent être à l'origine d'infarctus lacunaires, de même que les sténoses des gros troncs artériels. Une sténose carotidienne ipsilatérale est par exemple retrouvée dans 3 à 39 % des infarctus lacunaires, avec cependant un lien de causalité incertain puisqu'il existe des facteurs

## CADRE THEORIQUE: I: Les maladies des petites artères cérébrales

de risque communs entre la sténose carotidienne et la microangiopathie (Rajapakse et al., 2011).

Les infarctus lacunaires sont globalement associés aux lésions anatomopathologiques décrites plus haut (nécrose fibrinoïde, microanévrismes, hyalinose) dont l'association forme ce que Fischer a nommé la « désorganisation artérielle segmentaire ». Fischer décrit cette désorganisation artérielle segmentaire dans une série consécutive de 50 patients avec infarctus lacunaire, majoritairement liés aux maladies des petites artères cérébrales (Fischer., 1969) et montre qu'elle aboutit à la sténose ou l'occlusion des artères de petit calibre. Dans cette série de 50 patients, il existait pour 45 patients une occlusion de la petite artère vascularisant le territoire infarci, et pour 2 patients cette occlusion était liée à un microanévrisme.

Fischer individualise par ailleurs des infarctus capsulaires liés à l'athérosclérose, profonds et de petite taille mais trop gros pour être des lacunes. Ces infarctus sont eux aussi liés à l'occlusion des artères lenticulostrées, mais dans leur segment proximal à l'émergence de l'artère sylvienne. Le diamètre artériel est alors plus important, de 300 à 800  $\mu\text{m}$ , et les lésions histologiques plus proches de celles retrouvées sur les grosses artères cérébrales. Fischer décrit d'authentiques plaques d'athérome, correspondant à du microathérome, souvent associées à un thrombus endoluminal.

Actuellement, la plus importante étude épidémiologique longitudinale sur les infarctus lacunaires a été réalisée sur 140 000 patients et rapporte une incidence de 16,7 % sur 5 ans (Giroud et al., 1991). Des chiffres similaires sont retrouvés à partir de la LADIS study (Gouw et al., 2008). En termes de prévalence en population générale, près d'un quart des plus de 65 ans présente un infarctus lacunaire (Vermeer et al., 2003), dont la majorité sont des infarctus silencieux.

### Les microsaignements :

Les microsaignements ou microbleeds sont des lésions hémorragiques millimétriques visibles sur les séquences IRM sensibles à l'hémosidérine comme le T2\* (Viswanathan et al., 2006; Cordonnier et al., 2007). Dans les maladies des petites artères cérébrales, ils sont préférentiellement localisés dans les ganglions de la base et le tronc cérébral. Leur prévalence en population générale va de 4,7 % à 23,5 % selon les études et surtout selon l'IRM utilisée (Jeerakathil et al., 2004).

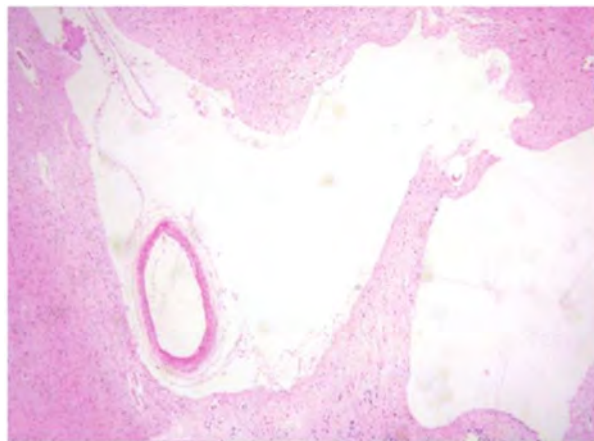
CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales

Les microsaignements sont associés aux facteurs de risque classiques (HTA : OR = 3, Diabète : OR = 2), à la présence de l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E, et à un taux de cholestérol bas. Leur nombre est aussi associé au nombre d'infarctus lacunaires et d'hypersignaux de la substance blanche (Lee et al., 2004).

*Les dilatations des espaces périvasculaires de Virchow-Robin:*

Les dilatations des espaces périvasculaires de Virchow-Robin doivent leur nom à Rudolf Virchow et Charles Philippe Robin. Ce sont des espaces souvent virtuels, qui entourent les artères cérébrales sur une courte distance à leur entrée dans le cerveau. Ces espaces se trouvent donc entre la paroi artérielle et l'intima pia qui est la couche avasculaire de la pie-mère (Figure 3). Les dilatations des espaces de Virchow-Robin ne sont pas entourées de gliose réactionnelle contrairement aux cavités liées aux lacunes.

L'une des hypothèses expliquant les dilatations des espaces périvasculaires de Virchow-Robin est un trouble de la perméabilité capillaire permettant l'accumulation de LCR (Pollock et al., 1997).



***Figure 3: Dilatation d'un espace périvasculaire de Virchow-Robin.***  
*(Small cerebral vessels disease, Pantoni et Gorelick., 2014, Cambridge edition)*

Cliniquement, les dilatations des espaces de Virchow-Robin sont associées aux maladies des petites artères mais ne semblent pas responsables de déficits particuliers.



CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales

*L'atrophie cérébrale : un nouveau marqueur IRM*

Il existe dans les maladies des petites artères une atrophie cérébrale globale, corrélée à la charge lésionnelle sous corticale (Schmidt et al., 2005). Au-delà de cette atrophie cérébrale globale, plusieurs études ont retrouvé l'existence d'une atrophie corticale survenant à distance des lésions profondes. Cette atrophie corticale semble exister quelque soit la cause de la microangiopathie, qu'elle soit hypertensive (van der Flier et al. 2005) ou génétique (Duering et al., 2012). Par ailleurs, une association entre la charge lésionnelle sous corticale et l'atrophie corticale semble exister. Cette association paraît elle aussi présente quelque soit la maladie de la substance blanche en cause puisqu'elle existe par exemple dans la sclérose en plaque (Benedict et al., 2004).

Nous ne savons cependant pas si cette atrophie corticale résulte d'un lien direct de cause à effet avec les lésions sous-corticales, ni dans la microangiopathie hypertensive ni dans la sclérose en plaques. Elle peut en effet être expliquée par deux mécanismes: soit la survenue de lésions corticales directes, en parallèle des lésions de la substance blanche, soit l'installation d'une dégénérescence axonale dans les suites des lésions sous-corticales. Plusieurs arguments sont en faveur d'une atteinte corticale directe.

D'abord la découverte récente de microinfarctus corticaux associés aux DVSC, suggérant ainsi non pas un lien de cause à effet direct entre les lésions sous corticales et corticales mais plutôt des facteurs causaux communs (Smith et al., 2012). Dans le CADASIL, on observe, en plus de ces microinfarctus corticaux, une apoptose neuronale corticale (Viswanathan et al. 2006), ainsi qu'une atrophie corticale diffuse et/ou focale importante, et ce en l'absence de lésion dégénérative associée.

Ensuite la démonstration en 2008 que l'atrophie corticale et la charge lésionnelle sous corticale sont deux facteurs de risque indépendants de trouble cognitifs (Swartz et al., 2008).

*Les modifications micro architecturales de la substance blanche :*

Les modifications micro architecturales de la substance blanches sont un autre marqueur IRM de découverte plus récente, qui peut être étudié grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Le DTI permet d'appréhender l'altération de la microstructure du tissu cérébral existant dans les maladies des petites artères cérébrales, par l'étude des mouvements spontanés des molécules d'eau.

CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales

Le DTI permet l'obtention de la fraction d'anisotropie et de la diffusivité moyenne qui sont corrélées à l'intégrité de la myéline et à la densité axonale dans les modèles animaux et les études post-mortem (Gouw et al., 2008, Shereen et al., 2011). Dans les maladies des petites artères cérébrales, l'altération de la microarchitecture cérébrale se traduirait donc par une baisse de la fraction anisotropie (FA) et à une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) au sein de la substance blanche d'aspect normal (Lawrence et al., 2013, O'Sullivan et al., 2004). Par ailleurs, il a été montré sur un an de suivi d'une population avec microangiopathie mais une charge lésionnelle et un volume cérébral stables que la diffusivité moyenne chutait de 1,18 % et la fraction d'anisotropie augmentait de 10 %. La FA et la MD semblent donc être des marqueurs du vieillissement cérébral plus sensibles que les marqueurs classiques de microangiopathie.

### **3. Aspects cliniques : la démence vasculaire sous-corticale**

Les maladies des petites artères cérébrales sont cliniquement associées à deux grands types de manifestations : des manifestations aiguës en rapport avec des infarctus lacunaires ou des hémorragies intracérébrales profondes, et des manifestations plus chroniques au premier rang desquelles les troubles cognitifs. Ces troubles cognitifs associés aux maladies des petites artères cérébrales sont actuellement bien démontrés et l'on sait que le risque de démence à 5 ans dans cette population est majoré (Vermeer et al., 2003, Prins et al., 2005).

La première description de syndrome démentiel associé à la présence de lésions sous-corticales en anatomopathologie a été faite par Alzheimer et Binswanger il y a plus de 100 ans qui le nomment « l'arteriosclerosis senilis » (Roman et al., 2002). Cinquante ans plus tard, Tomlison va introduire le concept de démence vasculaire, comme étant la conséquence de lésions cérébrales vasculaires de plus de 50 ml (Tomlison et al., 1970).

Actuellement, il est admis que les troubles cliniques associés aux maladies des petites artères sont la conséquence de deux types de lésions cérébrales: des lésions aiguës (infarctus lacunaires) et des lésions d'hypoxie chronique de la substance blanche aboutissant à la dégénérescence des fibres myéliniques et à la mort des oligodendrocytes.

## CADRE THEORIQUE: I: Les maladies des petites artères cérébrales

### *Tableau clinique :*

Cliniquement, la « démence vasculaire » associée aux maladies des petites artères cérébrales est dite de type sous-cortical. Ce concept de trouble cognitif sous-cortical a initialement été introduit par Albert dans la paralysie supranucléaire progressive, opposant la symptomatologie cognitive sous corticale à la symptomatologie corticale observée dans la maladie d'Alzheimer (Albert et al., 1974). Ce modèle a été transposé dans la maladie des petites artères donnant naissance au concept de démence vasculaire sous-corticale (DVSC) (O'Brien et al., 2003).

La DVSC représente le sous type de démence vasculaire le plus fréquent (37 à 67%), devant les démences vasculaires par infarctus stratégique, hémorragie, ou hypoperfusion cérébrale chronique (Roman et al., 2002).

Le syndrome cognitif associé aux DVSC est caractérisé par un ralentissement psychomoteur, une altération des fonctions exécutives, et un trouble mnésique (Zhou et al., 2009). Ce trouble mnésique peut rester très léger ou être plus marqué avec un profil similaire à celui de la maladie d'Alzheimer (Pantoni., 2010). L'évolution cognitive se fait vers une aggravation progressive, classiquement par à coups en marche d'escalier.

### *Corrélation entre les troubles cognitifs et les lésions IRM :*

Il semble exister une corrélation entre la charge lésionnelle sous-corticale et l'atteinte cognitive, avec néanmoins certains résultats contradictoires selon le type de lésion considéré.

Concernant les HSSB, plusieurs études longitudinales ont retrouvé une association positive entre leur volume et la sévérité des troubles cognitifs. La Rotterdam scan study retrouvait par exemple sur un suivi de 10 ans une association entre le volume des HSSB périventriculaires et la vitesse de traitement de l'information (RR= 2.26, Van Dijk et al., 2008). L'Austrian prevention Stroke Study montrait des résultats similaires dans les domaines de la mémoire et du syndrome dysexécutif (Schmidt et al., 2009). D'autres études cependant n'ont pas retrouvé cette association (Sachdev et al., 2004).

Le nombre d'infarctus lacunaires est lui aussi fortement associé à la vitesse de traitement de l'information sur un suivi de 3 ans comme le montre l'étude longitudinale LADIS (Leukoaraiosis And Disability Study) (Jokinen et al., 2011).

## CADRE THEORIQUE: I: Les maladies des petites artères cérébrales

Quelques études longitudinales font état de nouveaux marqueurs IRM des troubles cognitifs dans la DVSC comme la diffusivité moyenne ou l'atrophie cérébrale (Lawrence et al., 2013). Les résultats de l'étude LADIS notamment ont démontré que l'imagerie par tenseur de diffusion était un meilleur marqueur du syndrome dysexécutif que les HSSB (O'Sullivan et al., 2004). L'atrophie cérébrale globale semble elle aussi associée aux troubles cognitifs comme démontré dans l'Austrian Stroke Prevention Study (Nitkunan et al., 2011).

### *Hypothèses physiopathologiques :*

L'une des hypothèses actuelle expliquant l'atteinte cognitive dans les maladies des petites artères cérébrales est la disconnexion de réseaux cortico-corticaux et cortico-sous-corticaux, provoquée par les lésions sous-corticales (O'Sullivan et al., 2001).

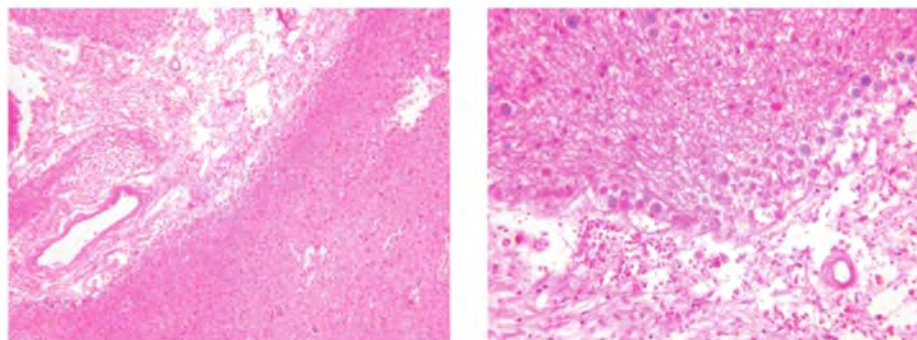
#### **4. Les maladies des petites artères cérébrales : une maladie sous-corticale pure ?**

Si les maladies des petites artères sont historiquement des maladies sous-corticales, deux éléments prouvent l'existence d'une atteinte corticale survenant en parallèle : d'abord la présence d'une atrophie corticale indépendante de l'atrophie cérébrale globale, ensuite l'existence des microinfarctus corticaux associés aux maladies des petites artères cérébrales.

Les microinfarctus corticaux correspondent à des lésions ischémiques situées dans le cortex, et mesurant 1 x 0,3 mm environ (Figure 4). Ils sont probablement liés à l'occlusion d'artérioles d'encore plus petit calibre que celui des artères perforantes en cause dans les infarctus lacunaires.

Les microinfarctus corticaux ont été retrouvés en population générale dans une série autopsique (Sonnen et al., 2007), mais semblent surtout associés aux DVSC (Cordonnier et al., 2007 ; Brundel et al., 2012). Ils ont été retrouvés dans certaines maladies des petites artères génétiques comme le CADASIL par IRM à très haute résolution 7 Tesla in vivo et ce sans lésion dégénérative de la substance blanche associée (Jouvent et al., 2014). Ils sont aussi retrouvés dans l'angiopathie amyloïde (Greenberg et al., 2002, Haglund et al., 2006).

CADRE THEORIQUE:  
I: Les maladies des petites artères cérébrales



**Figure 4: Microinfarctus cortical en anatomopathologie coloration hémalun-éosine.**  
*Grossissement faible à gauche et fort à droite (Small cerebral vessels disease, Pantoni et Gorelick., 2014, Cambridge edition)*

Cliniquement, les microinfarctus corticaux ne semblent pas donner de manifestation aiguë. Ils ont par contre un rôle déterminant dans l'installation d'une atteinte cognitive. En population générale, ils rendraient compte d'un risque attribuable de démence de 33 % (Gold et al., 2007 ; Sonnen et al., 2007).

De façon intéressante on peut noter qu'il existe à contrario dans la maladie d'Alzheimer considérée comme une démence corticale une atteinte de la substance blanche sous-corticale (Sjöbeck et al., 2006), montrant là aussi que la dichotomie cortical versus sous-cortical n'est pas si claire.

Malgré ces éléments nouveaux, le mécanisme de l'atteinte corticale dans les maladies des petites artères reste en partie inconnu. S'il existe ainsi probablement une atteinte corticale directe par le biais de ces microinfarctus corticaux, une atteinte corticale secondaire par dégénérescence neuronale rétrograde est aussi possible.

Ce concept de dégénérescence neuronale rétrograde est ancien et a initialement été étudié dans le système nerveux périphérique. Il est actuellement prouvé qu'il a aussi lieu dans le système nerveux central, et la notion de dégénérescence neuronale suscite un regain d'intérêt en raison des progrès actuels en terme de plasticité cérébrale.

## **II. LA DEGENERESCENCE DU FAISCEAU CORTICOSPINAL**

La voie de la motricité volontaire a souvent servi de modèle pour l'étude de la dégénérescence neuronale dans le système nerveux central. Elle emprunte le faisceau corticospinal (FCS) ou pyramidal qui permet la liaison entre le cortex moteur et les neurones moteurs effecteurs ou deutoneurones situés dans la moelle épinière.

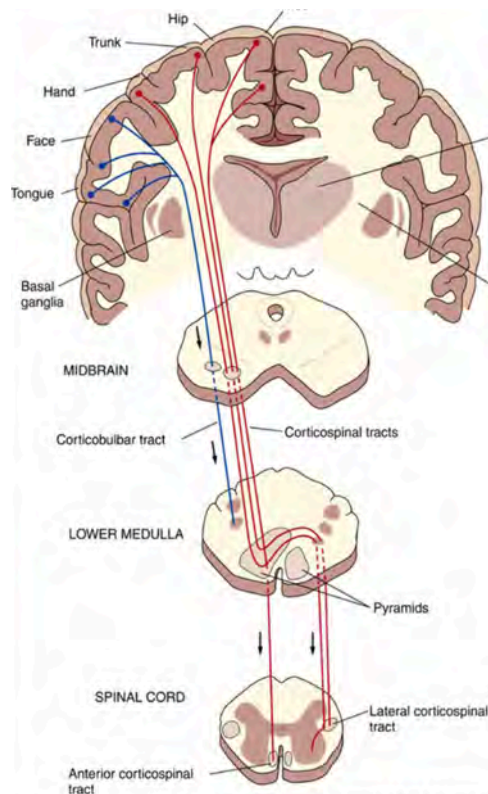
### **1. Généralités à propos du faisceau corticospinal et du cortex moteur**

Le FCS est constitué d'environ un million de fibres émanant du cortex cérébral. 60% de ces fibres sont issues du cortex moteur primaire (aire 4 de Brodmann), 20% du cortex prémoteur (aire 6 de Brodmann), et 10% du cortex pariétal sensitif (aires 1, 2, 3 de Brodmann).

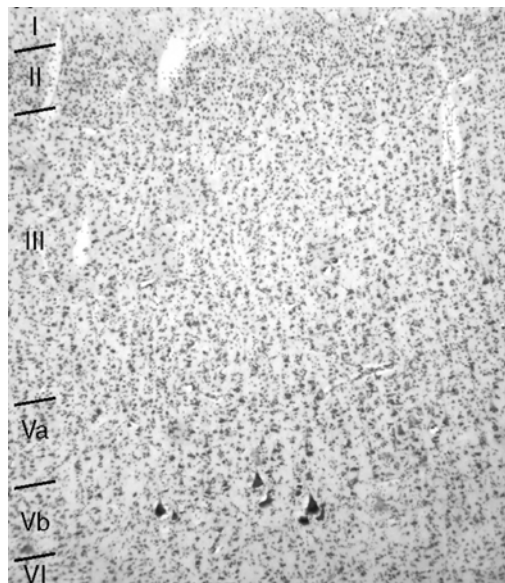
Les fibres sont initialement dispersées dans la corona radiata. Elles se rassemblent ensuite au niveau du bras postérieur de la capsule interne, puis cheminent dans les pyramides bulbaires. 80 à 90% des fibres décussent à la jonction bulbo spinale, formant le faisceau corticospinal latéral ou croisé. Les 10 à 20% des fibres restantes forment le faisceau corticospinal médian ou direct, qui ne décusse pas. Ce faisceau direct participe à l'équilibre et la posture en contrôlant la musculature axiale et proximale des membres. Les neurones du FCS se projettent finalement au niveau médullaire, le plus souvent sur des interneurones, et plus rarement directement sur les motoneurones alpha de la corne antérieure (Figure 5).

La plupart des fibres constituant le FCS sont de petit calibre et émanent des petits neurones pyramidaux de la couche III ou pyramidale externe. Quelques unes cependant sont de gros calibre (jusqu'à 16  $\mu\text{m}$ ) et de conduction rapide (jusqu'à 70 m/s). Elles ne représentent alors que 3% du FCS et sont issues des cellules de Betz qui sont des pyramidales particulières.

CADRE THEORIQUE:  
II: La dégénérescence du faisceau corticospinal



**Figure 5: Trajet du faisceau pyramidal : faisceaux corticospinaux croisé et direct.**



**Figure 6: Organisation laminaire du cortex moteur primaire.**  
Couches I : Moléculaire, II : Granulaire externe, III : Pyramidale externe, IV : Granulaire interne, V : Pyramidale Interne, VI : Polymorphe, dont l'épaisseur relative varie selon les aires de Brodmann. Les cellules de Betz sont localisées dans la couche V, leurs corps correspondant aux volumineux corps cellulaires visibles en Vb. Echelle 100µm (Rivara CB et al., 2003).

## CADRE THEORIQUE: II: La dégénérescence du faisceau corticospinal

Les cellules de Betz sont localisées à la partie profonde de la couche V de l'aire motrice primaire (Betz., 1874) (Figure 6). Ce sont les plus volumineux neurones de l'aire motrice primaire. Ils sont formés d'un corps cellulaire volumineux, de dendrites apicaux se projetant sur les couches I, II, III, d'un axone projetant sur la moelle épinière, et de dendrites basaux. Par ailleurs, même si les cellules pyramidales composent majoritairement le cortex moteur, il faut noter que 20 % de la population neuronale est constituée d'interneurones.

### **2. Généralités sur le concept de dégénérescence axonale**

Le phénomène de dégénérescence axonale a été décrit pour la première fois dans le système nerveux périphérique, par Augustus V. Waller en 1850 (Waller., 1850). Il démontre par des études de dissection chez la grenouille que la déconnexion entre la partie distale d'un axone et son corps cellulaire entraîne la dégénérescence progressive de la partie distale. Cette dégénérescence de la distalité de l'axone est dite antérograde. On sait actuellement qu'elle survient en fait aussi bien dans le système nerveux périphérique que central, et quelques soit le type de lésion axonale en cause (traumatique, inflammatoire, comme ischémique).

Cinquante ans plus tard, Déjerine décrit un phénomène similaire, mais se faisant cette fois-ci en amont de la lésion, vers le corps cellulaire du neurone. Il s'agit de la première description de dégénérescence axonale rétrograde (Déjerine et Sottas., 1896).

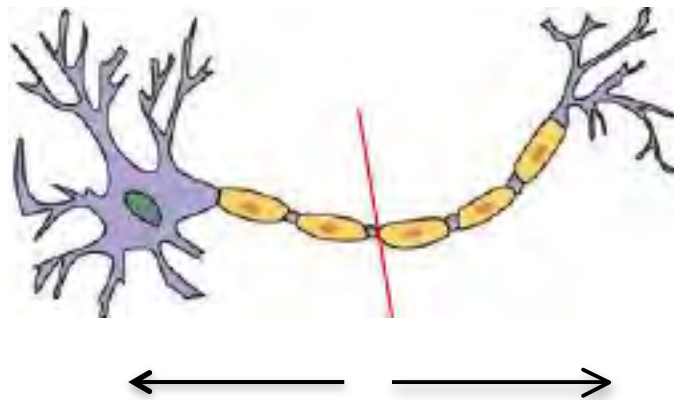
Une lésion sur le trajet du FCS va ainsi provoquer une dégénérescence des fibres la constituant, pouvant se faire vers la distalité du neurone (il s'agit de la dégénérescence neuronale antérograde), ou vers son corps cellulaire (il s'agit alors de la dégénérescence neuronale rétrograde) (Figure 7).

### **3. La dégénérescence axonale antérograde du tractus pyramidal:**

La dégénérescence antérograde correspond à l'ensemble des modifications neuronales survenant en aval de la lésion axonale. Au niveau microscopique, on note une disparition de l'axone et de la gaine de myéline du bout distal, ainsi qu'une prolifération secondaire des cellules de Schwann.



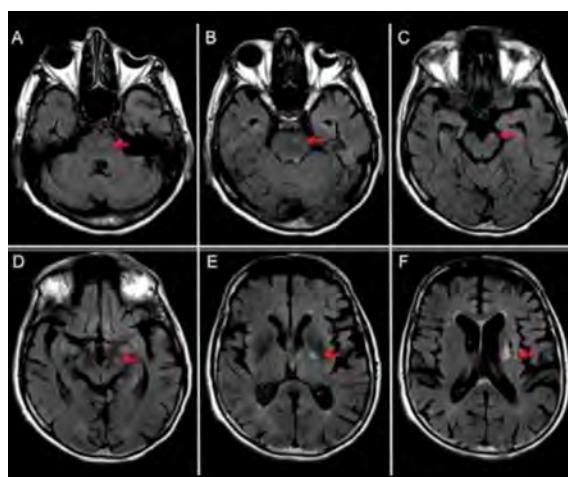
CADRE THEORIQUE:  
II: La dégénérescence du faisceau corticospinal



**Figure 7: Illustration des dégénérescences neuronales rétrograde et antérograde.**  
Flèche gauche : dégénérescence rétrograde (vers le corps cellulaire), flèche de droite : dégénérescence antérograde (vers la distalité de l'axone).

La dégénérescence wallérienne du faisceau pyramidal est actuellement bien connue et a initialement été étudiée grâce à des méthodes de marquage par traceur antérograde dans des études post mortem chez l'homme ou l'animal.

In vivo, elle peut être étudiée en IRM de façon non invasive car elle est marquée par un hypersignal des fibres de substance blanche en séquence T2 (Kuhn et al., 1988, Sawlani et al., 1997), et par une baisse de la fraction d'anisotropie en séquence de tractographie (Figure 8). Ces modifications en IRM sont visibles 5 à 12 semaines après la lésion axonale, et sont prédictives de la récupération motrice dans le post-AVC (Thomalla et al., 2004).



**Figure 8: Dégénérescence wallérienne ou antérograde du FCS en IRM.**  
Séquence Flair et coupes axiales. E, F: séquelles d'accident vasculaire cérébral ischémique sous-cortical touchant le faisceau pyramidal. A, B, C, D : dégénérescence antérograde du faisceau pyramidal vers la distalité des axones, au niveau du bulbe, du pont, et du mésencéphale gauche, en hypersignal Flair.

#### **4. La dégénérescence axonale rétrograde du faisceau pyramidal**

Dans les suites d'une lésion axonale, un phénomène dégénérescence vers la partie proximale de l'axone et le corps cellulaire va s'installer, en parallèle des modifications se faisant vers la distalité. Ces modifications en amont de la lésion correspondent à la dégénérescence neuronale dite rétrograde.

Les toutes premières descriptions de cette dégénérescence rétrograde ont été faites chez l'homme par Sottas et Déjerine (Sottas.,1893, Déjerine.,1896). Ces derniers constatent en disséquant la moelle épinière de quatre patients syphilitiques avec myélite thoracique que le faisceau corticospinal a un aspect macroscopique anormal à l'endroit de la myélite mais aussi de façon inattendue jusque dans les pyramides bulbaires. Ils interprètent ces anomalies macroscopiques comme une dégénérescence rétrograde, se faisant vers le corps cellulaire du neurone moteur. Au niveau microscopique, ils retrouvent une chromatolyse, avec disparition des corps de Nissl, une migration du noyau vers la périphérie et une augmentation de taille du nucléole à l'endroit des anomalies macroscopiques.

Choroschko décrit lui aussi en 1909 une dégénérescence rétrograde du FCS chez deux patients atteints de compression médullaire, avec des modifications macroscopiques se faisant jusque dans la capsule interne en post mortem (Choroschko et al., 1909). Dans une autre étude post mortem après lésion cervicale chez une dizaine de patients, Nathan ajoute un élément nouveau : plus l'on s'éloigne de la lésion, moins le nombre de fibres dégénérées semble important (Nathan et al., 1955). Nathan conclut même que si la dégénérescence rétrograde du FCS ne fait pas de doute, elle semble rester assez locale et ne pas aller jusqu'au cortex cérébral.

##### Les méthodes de marquage neuronal :

Dans les suites de ces cas rapportés, ce sont les méthodes de marquage neuronal qui vont permettre de démontrer chez l'animal que la dégénérescence rétrograde se fait jusqu'au cortex cérébral. Elles utilisent pour la plupart le Horse radish peroxydase (HRP), un traceur neuronal du transport rétrograde vers le corps cellulaire de l'axone.

Grâce à l'HRP, Van Gehuchten va démontrer chez le lapin une dégénérescence du corps cellulaire neuronal après section des nerfs facial et hypoglosse (Van Gehuchten., 1906).

## CADRE THEORIQUE: II: La dégénérescence du faisceau corticospinal

Brodal et Walberg vont aussi continuer d'étudier ce phénomène dans le FCS du chat. Ils réalisent plusieurs expériences de section médullaire, et prouvent que la section du FCS entraîne un marquage rétrograde des fibres sectionnées mais aussi un marquage du cortex cérébral de façon localisée. Ils démontrent ainsi d'une part que le cortex moteur est à l'origine du FCS, d'autre part que la dégénérescence axonale rétrograde du FCS existe chez l'animal (Alf Brodal, Fred Walberg.,1952).

Toujours grâce à l'HRP et dans le FCS, Kalil a étudié le phénomène de dégénérescence rétrograde chez le hamster (Kalil et al., 1975). Elle montre de façon longitudinale qu'après section complète du faisceau pyramidal, des modifications microscopiques s'installent rapidement dans le cortex moteur primaire ; ces modifications sont présentes dès 10 jours, et semblent fixées à 3 semaines. Elle décrit une atrophie des corps cellulaires visibles dans le cortex moteur, mais pas de modification du nombre de corps cellulaires. Une étude récente en anatomopathologie confirme ce dernier élément, montrant chez deux macaques que la section du FCS provoque une atrophie marquée des corps de neurones présents dans M1 mais pas de modification de leur nombre (Wannier et al., 2005).

Les méthodes de marquage neuronal n'ont néanmoins pas permis d'étude chez l'homme in vivo puisque nécessitant une étude anatomopathologique après injection du traceur. Ce sont les techniques d'imagerie cérébrale qui vont permettre la réalisation d'études chez l'homme in vivo.

### Les méthodes d'imagerie in vivo :

Deux techniques sont principalement utilisées pour l'étude de la dégénérescence neuronale rétrograde par IRM: soit l'étude de la partie proximale de l'axone lésé grâce à l'imagerie de tenseur de diffusion ou DTI, soit l'étude des corps cellulaires des neurones lésés avec mesure de l'épaisseur du cortex. Les études chez l'homme restent cependant très rares, et à notre connaissance une seule étude a pu démontrer l'existence d'une dégénérescence rétrograde du faisceau pyramidal chez l'homme après un infarctus sous-cortical à la phase aiguë de l'AVC.

### *Etude du bout proximal de l'axone par DTI :*

Le DTI mesure la diffusivité de l'eau et fournit ainsi des informations sur l'intégrité du tissu étudié qui ne sont pas accessibles avec les séquences d'imagerie anatomiques classiques. Elle permet d'obtenir pour chaque voxel une valeur de fraction d'anisotropie (FA) et de

## CADRE THEORIQUE: II: La dégénérescence du faisceau corticospinal

diffusivité moyenne (MD), dépendante de la microstructure du tissu (Pierpaoli et al., 1996). De plus, les séquences de DTI permettent de déterminer le trajet de certaines fibres de substance blanche par tractographie.

Dans le cadre d'infarctus cérébraux sous-corticaux, une étude chinoise récente chez 23 patients hémiparétiques a utilisé la fraction d'anisotropie pour démontrer des modifications axonales rétrogrades à la phase chronique de l'infarctus (Yin et al., 2013). Une diminution de la FA était retrouvée chez ces patients sur plusieurs régions ipsilésionnelles: le gyrus frontal médial, le gyrus précentral, le gyrus temporal supérieur, l'aire motrice supplémentaire, et le gyrus postcentral controlésionnel. La chute de FA n'était retrouvée que chez les patients les plus déficitaires cliniquement.

Dans le cadre de lésions médullaires, trois études transversales ont démontré une baisse de la fraction d'anisotropie et une augmentation de la diffusivité moyenne en amont de la lésion à la phase chronique de sections médullaires.

La première a été réalisée chez 23 patients quadriplégiques avec section médullaire cervicale à la phase chronique (Guleria et al., 2008). Elle retrouvait une baisse de FA et une augmentation de MD dans la medulla et le pont signant une dégénérescence rétrograde du FCS. Les anomalies de FA étaient de moins en moins évidentes en s'éloignant de la lésion.

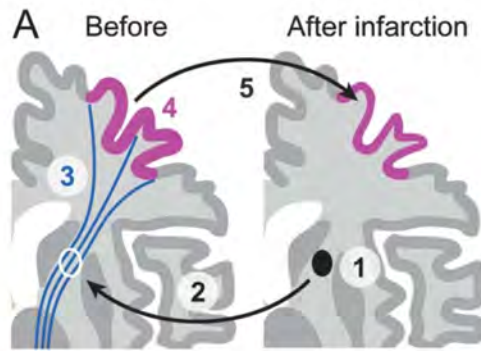
La seconde a été réalisée chez 15 patients avec section médullaire thoracique à la phase chronique à 10 ans de la lésion (Wrigley et al., 2009). Elle retrouvait aussi une baisse de FA et une augmentation de MD dans les régions sous-corticales proches du cortex moteur, la corona radiata, le pont et les pyramides. Il n'existait pas de corrélation entre les variations de FA et le délai à la lésion médullaire.

La troisième étude a été réalisée chez l'animal (Deo et al., 2006) et retrouve de la même façon une baisse de la fraction d'anisotropie en amont de la lésion.

### *Épaisseur corticale*

La mesure de l'épaisseur corticale est une autre méthode d'imagerie non invasive pouvant être utilisée chez l'homme afin de détecter une dégénérescence rétrograde. Il existe en effet au niveau microscopique une atrophie ou une apoptose des corps cellulaires des neurones lésés, qui va se traduire par une diminution d'épaisseur du cortex détectable en IRM. Cette diminution d'épaisseur corticale est focale, uniquement localisée aux zones anatomiquement connectées à la lésion (Figure 9).

## CADRE THEORIQUE: II: La dégénérescence du faisceau corticospinal



**Figure 9 : Dégénérescence rétrograde du faisceau pyramidal associée à une atrophie corticale focale (Dueling et al., 2012).**  
1: Infarctus de la capsule interne, 3: Dégénérescence axonale du faisceau pyramidal au niveau de la corona radiata, 4: Cortex moteur d'épaisseur normale avant l'AVC, 5: Cortex moteur atrophié après l'AVC.

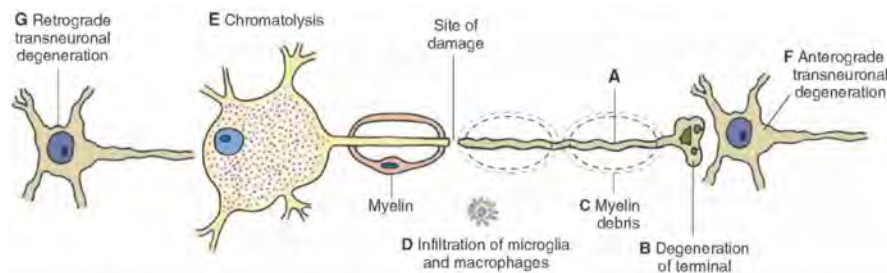
La mesure de l'épaisseur corticale a déjà été utilisée dans deux études afin de démontrer une dégénérescence rétrograde du FCS.

La première étude, transversale, s'est intéressée à 15 patients avec section complète de la moelle thoracique à la phase chronique (à 10 ans de la lésion en moyenne) (Wrigley et al., 2009). Il a pu être mis en évidence par VBM une diminution d'épaisseur corticale au niveau du cortex moteur primaire gauche, médial préfrontal, cingulaire antérieur, insulaire et gauche, avec néanmoins une correction peu stricte pour comparaisons multiples par False Discovery Rate (FDR). Il n'existait pas de zone hypertrophiée. Cette étude transversale qui retrouvait donc un phénomène de dégénérescence rétrograde du faisceau pyramidal ne fournissait par contre pas d'élément sur le délai d'installation de cette atrophie du cortex moteur.

La seconde étude, longitudinale, a été réalisée dans les suites d'infarctus sous-corticaux, et a démontré l'existence d'une atrophie corticale focale in vivo chez l'homme après la survenue d'infarctus sous-corticaux. Cette étude a suivi de façon prospective une population de patients CADASIL, notifiant par IRM séquentielles la survenue d'infarctus sous-corticaux silencieux, et mesurant à chaque IRM l'épaisseur corticale grâce à la méthode de déformation des surfaces (cf III.2). Elle a permis de retrouver au cours du suivi chez 9 patients la survenue d'un infarctus lacunaire, et la présence d'une atrophie corticale focale localisée dans des zones fonctionnellement connectées aux structures lésées (Dueling et al., 2012). Il s'agissait de patients à la phase chronique de l'infarctus (en moyenne 1,5 ans) et cette étude ne permet donc pas de statuer sur le délai d'apparition de l'atrophie corticale. De plus, elle a été réalisée dans une population particulière, avec un petit effectif, et les résultats sont donc difficilement extrapolables à la population avec maladie des petites artères cérébrales de type I.

### 5. La dégénérescence transneuronale :

La dégénérescence transneuronale est le troisième et dernier type de dégénérescence neuronale survenant dans le système nerveux central après une lésion axonale. Elle correspond à la dégénérescence du neurone initialement lésé mais aussi des neurones qui lui sont directement connectés (Figure 10).



*Figure 10: Illustration de la dégénérescence transneuronale*

La dégénérescence transneuronale a surtout été étudiée dans le système visuel car il s'agit d'un système bisynaptique faisant relai dans le corps genouillé. Elle ne concerne pas directement le FCS qui est une voie monosynaptique. Les études récentes lui portent néanmoins un intérêt croissant à l'heure de l'organisation cérébrale en réseaux, puisqu'elle peut être responsable de la dégénérescence de l'ensemble d'un réseau neuronal si une seule de ses connexions est interrompue.

La dégénérescence transneuronale a pour la première fois été démontrée chez le macaque par van Buren, qui a remarqué qu'une atrophie des neurones ganglionnaires rétiniens s'installait après excision du cortex visuel strié (van Buren et al., 1963). Les mêmes constatations chez l'homme in vivo ont ensuite été faites grâce à l'Optical Coherence Tomography (OCT) dans le cadre de lésions du cortex visuel congénitales (Jindahra et al., 2009), ischémiques (Park et al., 2013) ou inflammatoires (Gabilondo et al., 2014). Cowey a démontré en 2011 que les lésions du cortex visuel primaire V1 entraînaient, des années plus tard, une atrophie du nerf optique et une perte de neurones rétiniens quantifiable par IRM (Cowey et al., 2011).

On ne sait actuellement pas jusqu'où peut s'étendre cette cascade de dégénérescence transneuronale, mais une étude récente suggère que le processus s'arrête dès la première

## CADRE THEORIQUE: II: La dégénérescence du faisceau corticospinal

connexion synaptique (Balk et al., 2014).

En termes de délais d'installation, les différentes études sur la dégénérescence transneuronale sont plutôt contradictoires. Elle surviendrait de façon précoce pour Wong-Riley qui montre une disparition complète des neurones rétiniens dès 40 jours (Wong-Riley et al., 1972). Mihailovic décrit cependant un phénomène plus lent, visible à 3 mois (Mihailovic et al., 1971), de même que Cowey qui décrit une dégénérescence visible à 100 jours mais très prolongée, se poursuivant entre 3 et 10 ans (Cowey et al., 2011).

### **III. LES METHODES D'ETUDE DU CORTEX IN VIVO**

L'atteinte corticale associée aux maladies des petites artères cérébrales de type I peut actuellement être étudiée de façon non invasive grâce aux techniques d'imagerie.

Elles permettent d'identifier deux types d'anomalies : une diminution de la quantité de substance grise constituant le cortex, et des altérations micro structurelles visibles en DTI ou IRM à ultra haut champ. Dans ce chapitre, les méthodes permettant l'étude de la quantité de substance grise seront décrites en premier (VBM et mesures de l'épaisseur corticale), suivies des méthodes plus récentes d'étude de la microarchitecture corticale.

#### **1. Introduction**

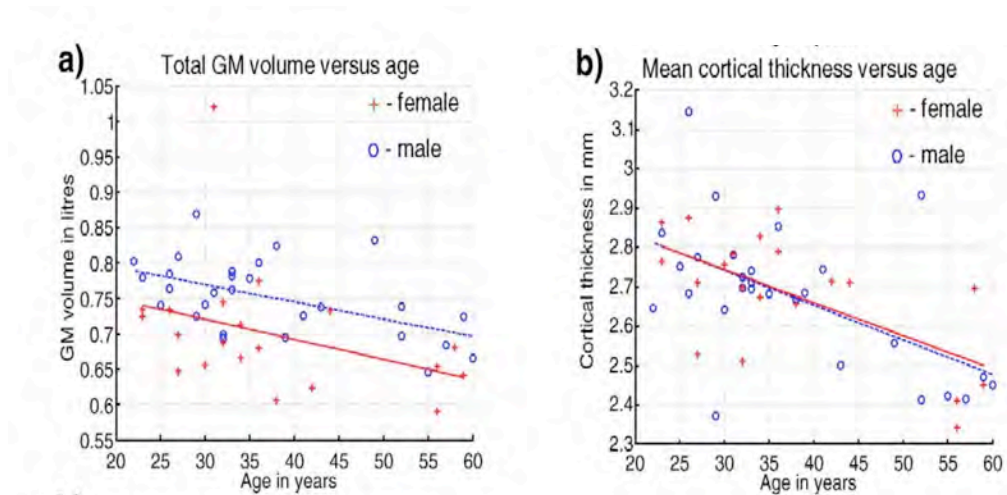
Le cortex cérébral a une morphologie complexe, plissée, et très variable d'un individu à l'autre rendant son étude par imagerie difficile. Son volume est en moyenne de  $457 \text{ mm}^3$  pour une surface extérieure de  $1702 \text{ cm}^2$  chez le sujet adulte. Son épaisseur varie entre 1,4 et 4,5 mm, pour une moyenne de 2.68 mm (Jones et al., 2000). Cette épaisseur corticale est fortement corrélée à l'âge, diminuant de 0.01mm tous les 10 ans), mais pas au sexe (Hutton et al., 2009) (Figure 11).

Certaines maladies neurologiques sont associées à une atrophie corticale de zones spécifiques comme la maladie de Huntington (Rosas et al., 2008), la schizophrénie (Narr et al., 2005), la sclérose en plaques (Sailer et al., 2003), et la maladie d'Alzheimer (Querbes et al., 2009).

Les premières méthodes d'étude de la morphologie corticale par imagerie se sont développées dans les années 2000. Il en existe de nombreuses, les plus utilisées dans la littérature étant la méthode Voxel Based Morphometry (VBM) et les différentes mesures de l'épaisseur corticale. De façon générale, toutes utilisent une séquence IRM anatomique en T1 comme donnée initiale, et nécessitent une normalisation spatiale permettant de comparer entre eux différents sujets de morphologie corticale différente. L'IRM ayant une résolution maximale de l'ordre du mm, le cortex va apparaître comme une structure dont l'épaisseur ne dépasse pas 3 ou 4 voxels.



CADRE THEORIQUE:  
III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo



*Figure 11: Volume de substance grise (en L) et épaisseur corticale (en mm) en fonction de l'âge et du sexe. Etude dans une population de 48 sujets sains (Hutton et al., 2009).*

## **2. La méthode VBM: Voxel based Morphometry**

La méthode VBM a été développée par Ashburner (Ashburner et al., 2000) et permet la détection de différences significatives dans la quantité de substance grise entre deux groupes de sujets. Elle fait partie du logiciel SPM (Statistical Parametrics Mapping). Elle va mesurer la quantité de tissu contenue au sein d'un voxel et déterminer un volume de substance grise en trois dimensions.

Elle comprend des étapes de normalisation, segmentation des images, lissage des cartes de substance grise, puis application de tests statistiques paramétriques voxel à voxel. L'étape de segmentation est basée sur les niveaux de gris. Graphiquement, les résultats sont présentés sous la forme d'une statistical parametric map, représentant les différences dans la distribution spatiale de la substance grise au sein de chaque voxel entre les individus.

VBM a pour avantage d'être rapide et de permettre une étude de l'ensemble du cortex. Elle est un peu moins sensible dans la détection et la localisation de l'atrophie corticale que les méthodes d'épaisseur corticale basées voxel (Hutton et al., 2009) et a plusieurs inconvénients.

D'abord elle ne donne qu'une appréciation visuelle de l'atrophie: elle fournit en effet une différence statistique du sujet par rapport à un groupe, mais ne donne pas de quantification directe de l'atrophie corticale en  $\text{mm}^3$ . Ensuite, ce n'est pas une méthode complètement automatisée (Bookstein et al., 2001). Finalement, sa principale limite est son principe même,

nécessitant la normalisation de tous les sujets dans un espace commun. Cette normalisation doit être suffisante pour pouvoir comparer les sujets entre eux mais ne doit pas non plus gommer les différences interindividuelles pertinentes. Or, il n'existe pas à l'heure actuelle de « seuil de normalisation », et certains auteurs donc pensent donc que VBM doit être utilisée avec prudence (Davatzikos et al., 2004).

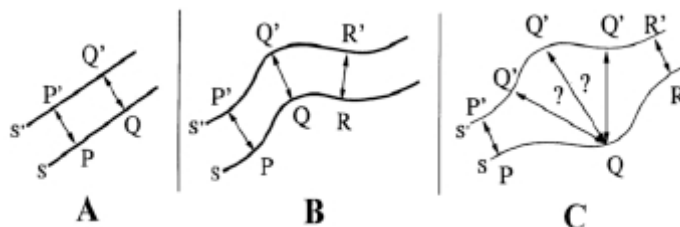
### 3. Les méthodes de mesure de l'épaisseur corticale

Les méthodes de mesure de l'épaisseur corticale fournissent un résultat quantitatif, chiffré en millimètres d'épaisseur, et non plus seulement visuel. Elles permettent une localisation précise de l'atrophie ou de l'hypertrophie corticale.

#### Définition de l'épaisseur corticale

Le cortex cérébral peut être considéré comme un volume bordé de deux surfaces. Nommons  $S$  et  $S'$  ces deux surfaces, et fixons sur chacune un point  $P$  de  $S$  et son point miroir  $P'$  de  $S'$ . De façon générale l'épaisseur corticale peut alors être définie comme la distance du vecteur  $[P-P']$ . Trois principes doivent être respectés pour que la mesure ait du sens in vivo lorsque  $S$  et  $S'$  ne sont pas curvilignes (Jones et al., 2000) (Figure 12).

- Tout point  $P$  de  $S$  a son point miroir  $P'$  de  $S'$  et une épaisseur attribuée.
- Il existe une unicité des associations  $(P, P')$  c'est-à-dire que chaque point de  $S$  est associé à un unique point de  $S'$  et qu'aucun point de  $S'$  n'est associé à plus d'un point de  $S$ .
- Il existe une réciprocité des associations  $(P, P')$  c'est-à-dire que l'épaisseur donnée par un couple  $(P, P')$  est la même que l'on parte de  $P$  ou de  $P'$ .



**Figure 12:** Illustration de l'unicité et de la réciprocité des associations  $(P-P')$  in vivo (Jones et al., 2000).  
A:  $S$  et  $S'$  sont rectilignes et parallèles,  $P$  et  $P'$  leur projection orthogonale. B:  $S$  et  $S'$  sont curvilignes et parallèles,  $PP'$  est une projection orthogonale car plus court que le rayon de courbure. C:  $S$  et  $S'$  ne sont pas curvilignes et la distance entre elles est plus importante que leur rayon de courbure.

## CADRE THEORIQUE: III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo

Il existe globalement deux groupes de méthodes de l'épaisseur corticale : les méthodes transversales et les méthodes longitudinales. Les méthodes transversales sont de loin les plus utilisées dans la littérature et utilisent deux approches de mesure: une approche basée mesh (dite de déformation des surfaces, utilisée dans Freesurfer) ou une approche basée voxel.

### Méthodes basées mesh ou par déformation des surfaces (Freesurfer)

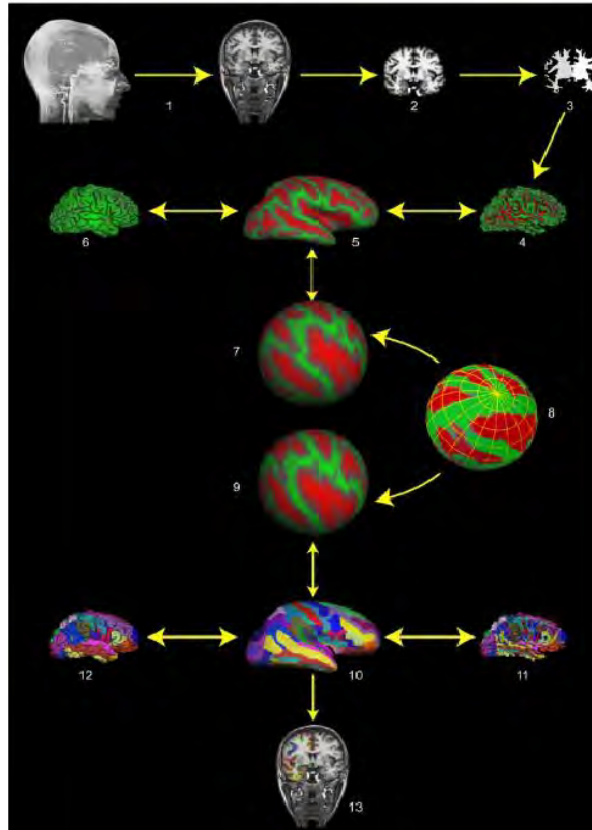
Les méthodes par déformation des surfaces sont basées sur la transformation de l'interface paramétrique SB/SG en l'interface SG/LCR, cette transformation permettant d'extraire la surface corticale. Elles ont l'avantage d'être complètement automatisées, sensibles, et robustes vis-à-vis des forces de champ ou du fabricant de l'IRM. La méthode de mesure de Bruce Fischl et Anders Dale (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999a), développée au travers du logiciel Freesurfer, est la plus usitée actuellement.

L'épaisseur corticale est ici définie comme la moyenne des distances les plus courtes entre les deux surfaces dans un sens et dans l'autre ([P-P'] et [P'-P]). La première étape consiste à segmenter la substance blanche à partir du T1 3 dimensions, et à déconnecter les hémisphères l'un de l'autre et du mésencéphale pour former deux masses homogènes de substance blanche. L'interface SB/SG est reconstruite en un maillage triangulaire, puis déformée vers l'extérieur progressivement, jusqu'à ajustement avec l'interface substance grise/LCR. Ce procédé va déplisser les sulci et aplatir les gyri tout en préservant les propriétés métriques de l'interface gris/blanc initiale. Les images obtenues sont normalisées, et le cerveau source parcellisé automatiquement. Une fois la surface corticale reconstruite, elle est inscrite dans un référentiel surfacique créant ainsi la "carte d'épaisseur corticale" (Figure 13).

On obtient ainsi une représentation sphérique sur laquelle est reproduite la topologie exacte du cortex. Freesurfer a l'avantage d'être très reproductible. Son principal inconvénient est son coût en temps (25 à 40 h par image) et en ressources informatiques. Il est de plus mis en défaut dans les zones de grande courbure ou lorsque deux sillons sont accolés l'un à l'autre sans interposition de LCR.

Cette méthode retrouve une épaisseur corticale moyenne de 2.53 mm, et une déviation standard (DS) interindividuelle  $\leq$  à 0.5 mm.

CADRE THEORIQUE:  
III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo



**Figure 13: Méthode de mesure de l'épaisseur corticale par Fischl and Dale (Freesurfer)** (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999a). A partir d'une IRM 3D (1), le cerveau source est extrait (2), la substance blanche segmentée (3), l'interface substance blanche-substance grise reconstruite (4). Cette surface est itérativement lissée pour donner une représentation gonflée (5). La concavité moyenne est représentée sur la surface, distinguant les sulci (rouges) des gyri (verts). La sphère obtenue (7) est normalisée grâce à un template (8). Le cerveau source est alors parcellisé automatiquement et la parcellisation est disponible sous différentes représentations: non gonflée (11), gonflée (10), piale (12), ou sur des coupes (13).

### Méthodes basées voxel

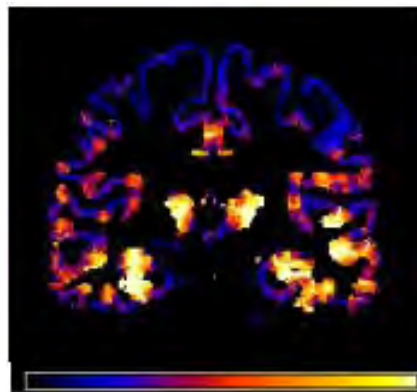
Les méthodes basées voxel sont plus rapides que les méthodes par déformation des surfaces. Elles utilisent essentiellement trois approches: morphologique, laplacienne, ou d'inscription. Pour ces trois approches, des étapes de prétraitement par extraction du volume cérébral, recalage, normalisation, et segmentation de la substance grise sont nécessaires.

La méthode Laplacienne décrite par Jones (Jones et al., 2000), utilise l'équation de Laplace habituellement utilisée en physique pour les champs électrostatiques, en l'appliquant au ruban cortical. Il s'agit de la méthode utilisée dans le cadre de ce projet de recherche. Elle intercale entre les surfaces externe et interne du cortex de multiples sous-couches que nous nommerons  $S_i$ , quasiment parallèles les unes aux autres. Ces sous-couches sont proches des surfaces équipotentielles utilisées en électrostatisme décrites par l'équation de Laplace. Chaque vecteur  $[P-P_i]$  entre deux sous-couches successives est presque orthogonal à chacune

CADRE THEORIQUE:  
III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo

des sous-couches, et en procédant de couche en couche, on construit une série de points permettant de relier P de S à P' de S'. L'épaisseur corticale est alors définie comme la somme des distances  $[P-P_i]$  entre sous-couches. Cette épaisseur va être attribuée à chaque point  $P_i$  situé sur les sous-couches formant le vecteur  $[P-P']$ , et à chaque voxel situé sur  $[P-P']$ . La résolution de l'équation de Laplace va donc attribuer aux 3.75 millions de voxels de cortex une valeur chiffrée de l'épaisseur corticale.

Les résultats sont exprimés grâce à une représentation graphique du cortex en 3 dimensions avec un codage couleur de chaque voxel selon son épaisseur (Figure 14).



*Figure 14: Cartographie d'épaisseur corticale obtenue par la méthode Laplacienne. Chaque voxel est représenté selon une échelle de couleur. Les voxels jaunes correspondent aux zones où le cortex est le plus épais et les voxels bleus aux zones où le cortex est le plus fin.*

La méthode Laplacienne est robuste, automatisée, et moins coûteuse en temps et en ressources informatiques que la méthode de MacDonald et al. Sa précision est limitée par la résolution de l'équation de Laplace, qui peut induire une erreur de 0,125 mm correspondant à un quart de voxel. Elle retrouve une épaisseur corticale moyenne de 2.69 mm à gauche et 2.67 mm à droite, avec des variations d'épaisseur de 10% maximum d'un voxel à un autre.

#### **4. Comparaison des méthodes de mesure de l'atrophie corticale existantes**

Les différentes méthodes de mesure de l'atrophie corticale existantes ont été comparées dans quelques études.

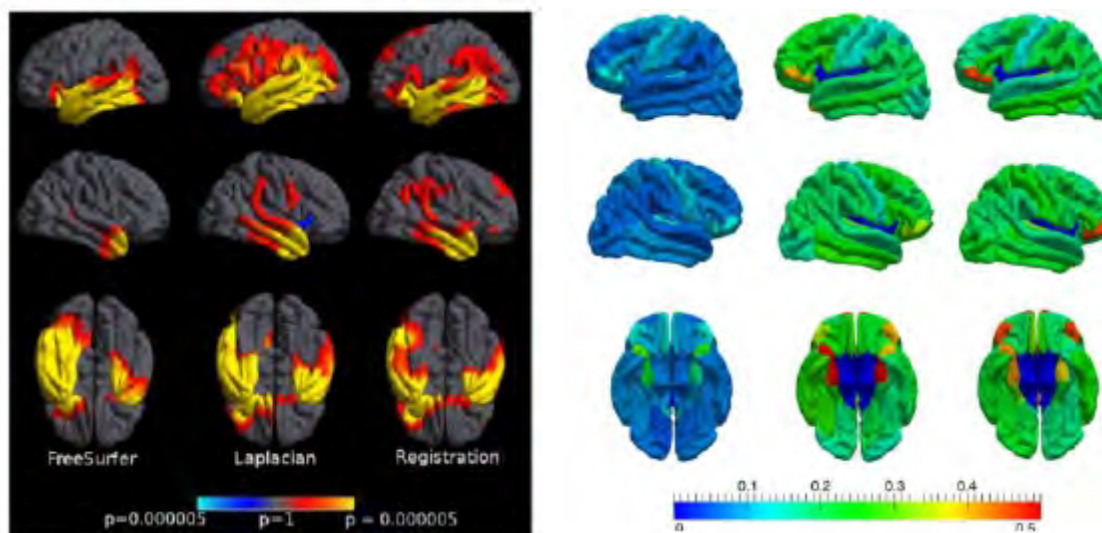
Lerch et Evans ont par exemple comparé entre elles cinq méthodes de mesure basées voxel et la méthode de Fischl and Dale basée mesh (Lerch and Evans., 2005). Ils ont

CADRE THEORIQUE:  
III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo

démonstré sur 25 sujets sains et 25 sujets avec atrophie corticale focale simulée que la méthode la plus sensible dans la détection de l'atrophie focale était celle de MacDonald, devant celle de Jones qui arrivait en seconde position. La méthode basée mesh (Freesurfer) était moins sensible et n'arrivait qu'en quatrième position sur six.

Clarkson a lui comparé la sensibilité et la reproductibilité de deux méthodes basées voxel (méthode de Laplace et méthode de registration) et de la méthode de déformation des surfaces (Clarkson et al., 2011). Il retrouve une sensibilité similaire dans la détection des zones atrophiées pour les trois méthodes mais montre que Freesurfer est moins sensible dans la détection des hypertrophies (Figure 15). Par ailleurs, les trois méthodes avaient une bonne reproductibilité (avec une DS de 0.17 sur l'ensemble du cerveau), mais Freesurfer montrait la plus faible déviation standard juste devant la méthode Laplacienne (Figure 16).

Ces études comparatives entre les différentes méthodes de mesure de l'épaisseur corticale montrent que la méthode dite Laplacienne que nous avons utilisée dans ce projet est efficace pour les études transversales, ayant la meilleure sensibilité juste derrière la méthode de MacDonald associée à une très bonne reproductibilité lors des comparaisons de groupe. Il n'y a toutefois pas d'étude ayant testé sa sensibilité et sa robustesse dans les études longitudinales.



**FIGURE 15 (gauche): Zones atrophiées des patients Alzheimer (n=33) versus témoins (n=16) (Clarkson et al., 2011)**  
Comparaison de la sensibilité de 3 méthodes de mesure de l'épaisseur corticale. Les couleurs de rouge indiquent une atrophie chez les patients, les couleurs de bleu indiquent une hypertrophie chez les patients.

**FIGURE 16 (droite): Déviation standard des épaisseurs corticales entre deux IRM réalisées le même jour (n=49 patients)**  
Comparaison de la reproductibilité de 3 méthodes de mesure de l'épaisseur corticale. Reproductibilité de Freesurfer à gauche, de la méthode Laplacienne au milieu, et de la méthode de registration à droite, exprimée par un codage couleur.

Les méthodes de mesure de l'atrophie corticale ont certaines limites :

D'abord, en raison de la résolution maximale de l'IRM qui est de l'ordre du mm pour une surface corticale ne dépassant pas 3 à 4 mm, une erreur de mesure ou de recalage d'un seul voxel induit une erreur de 25 à 30%.

Ensuite, la délimitation de la surface corticale interne repose dans toutes ces méthodes sur le contraste entre la substance blanche et la substance grise. Or, ce contraste ne peut être considéré comme stable. Il est sensible aux effets de l'âge (Cho et al., 1997) et au degré de myélinisation du cortex. Le cortex moteur primaire étant assez myélinisé, il apparaît par exemple très fin en T1 alors qu'il est en fait épais en anatomopathologie et sur les séquences T2 (Biega et al., 2006).

## **5. Les méthodes d'étude des sillons corticaux**

Il est actuellement possible d'étudier non plus la quantité ou l'épaisseur de la substance grise mais son degré de gyration. Certains auteurs ont suggéré que le degré de gyrification du cerveau était le témoin de sa connectivité (Van Essen et al., 1997) et de sa cytoarchitectonie (Hinds et al., 2008) sous-jacentes.

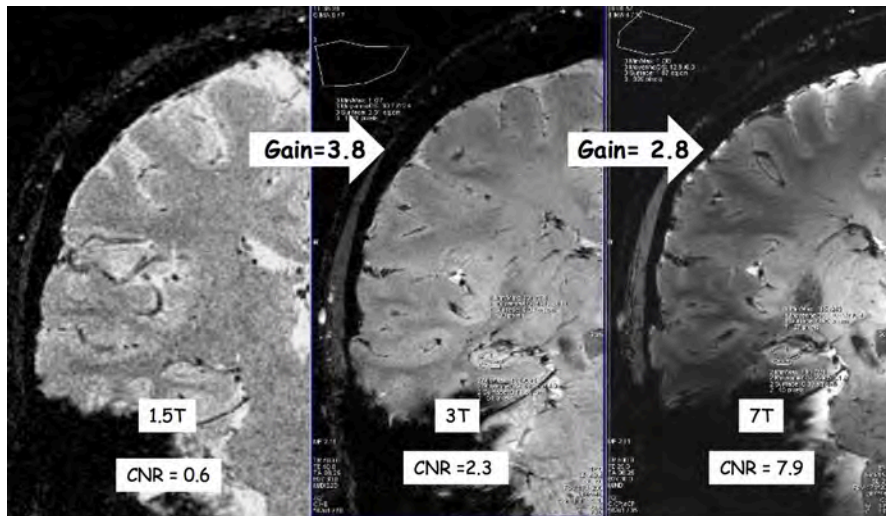
Il a donc étudié l'index de gyration, correspondant au rapport entre la surface corticale et la surface externe fermée, et exprimant donc la quantité de cortex enfouie dans les sillons. Il existe actuellement des outils de mesure automatisés de l'index de gyration en 3 dimensions, par exemple été utilisés pour l'étude des processus de plissement cortical chez les prématurés (Dubois et al., 2008).

D'autres se sont intéressées au degré d'ouverture des sillons, montrant par exemple dans le CADASIL des anomalies de la morphologie notamment de la plissure du cortex (Jouvent et al., 2012).

## **6. L'IRM à très-haut champ**

L'IRM à très-haut champ (> 3 Tesla) en séquence T2\* a récemment apporté de nouvelles informations sur la structure du cortex cérébral, en permettant la détection de façon non invasive d'anomalies non visible en IRM classique (Figure 17). Environ mille systèmes d'IRM à très haut champ sont installés dans le monde dont 25 avec un champ supérieur ou égal à 7 Tesla.

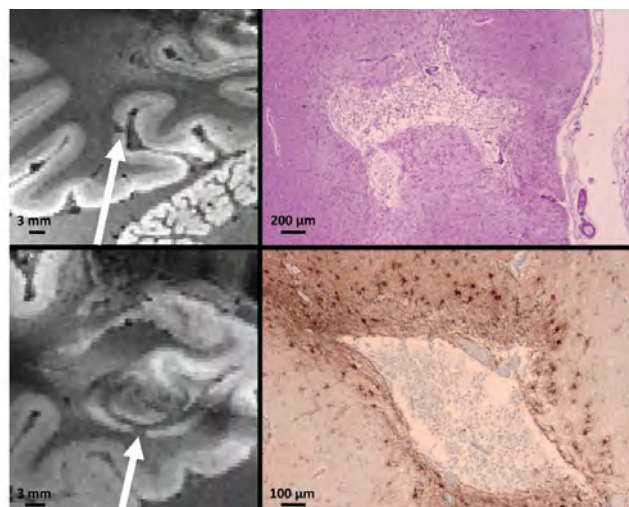
CADRE THEORIQUE:  
III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo



**Figure 17:** *IRM à ultra haut champ (JFR 2008, Neurospin, I2BM, CEA).  
IRM à 1,5, 3 et 7. CNR = Gain en contraste sur bruit.*

Plusieurs types d'anomalies corticales peuvent-être détectés grâce à l'IRM à très haut champ: les microinfarctus corticaux (Jouvent et al., 2011), la démyélinisation corticale (Cohen-Adad et al., 2011) ou l'augmentation de la charge ferrique (Liem et al., 2012).

Chez un malade atteint de CADASIL, Jouvent a par exemple pu démontrer l'existence des microinfarctus corticaux in vivo puis post-mortem, en faisant correspondre les lésions visibles en T2\* en IRM 7 Tesla et les lésions retrouvées en anatomopathologie (Jouvent et al., 2011) (Figure 18).



**Figure 18:** *Microinfarctus corticaux en IRM à ultra haut champ  
IRM acquisition à 7 Tesla à gauche, et correspondance anatomopathologique à droite.  
Séquences T2\* à la résolution isotrope de 700 m, avec un temps d'écho court à gauche de 15 ms et long à droite de 30 ms.*



### CADRE THEORIQUE: III: Les méthodes d'étude du cortex in vivo

Toujours dans le CADASIL, il a aussi été montré chez 16 patients versus 25 contrôles une augmentation significative du signal cortical en T2\* au niveau frontal et pariétal (De Guio et al., 2014). L'origine de cet hypersignal n'est pas connue. Il ne semble pas lié à des microinfarctus corticaux ni à une surcharge en fer qui apparaîtraient en hyposignal T2\*, et n'est pas situés dans des zones d'atrophie corticale. Une des hypothèses est une diminution de la densité vasculaire veineuse ou du taux d'oxygénation du sang.

L'IRM à ultra haut champ a aussi été utilisée en séquence T1 pour des essais de mesure d'épaisseur corticale chez quelques sujets sains. La segmentation obtenue est plus précise, et aboutit à une épaisseur corticale légèrement plus fine que sur les IRM 3 Tesla, mais la supériorité de la 7 Tesla sur la 3 Tesla dans la détection des atrophies focales n'est actuellement pas démontrée (Lüsebrink et al., 2013).

#### **7. Les méthodes d'étude de l'anisotropie de la substance grise:**

Une modification d'anisotropie dans la substance grise d'apparence normale pourrait être le témoin de phénomènes dégénératifs secondaires survenant à distance des lésions ischémiques. Ces modifications d'anisotropie ont pu être montrées dans le CADASIL (Molko et al. 2001) mais peu d'études ont pour l'instant été réalisées sur ce sujet.

#### **IV. CONCLUSION ET HYPOTHESES DE RECHERCHE :**

Il existe une atteinte corticale dans les maladies des petites artères cérébrales, se manifestant par une atrophie corticale globale. Nous ne connaissons pas à l'heure actuelle le mécanisme de cette atteinte corticale. S'il existe probablement une atteinte corticale directe par le biais de microinfarctus corticaux notamment, une atteinte corticale secondaire par dégénérescence neuronale rétrograde est aussi probable.

La dégénérescence rétrograde dans le SNC a surtout été étudiée chez l'animal ou l'homme post-mortem mais peut actuellement être étudiée in vivo de façon non invasive grâce à l'étude du cortex cérébral en IRM. L'atrophie corticale focale est en effet un reflet de la dégénérescence rétrograde. VBM et la mesure de l'épaisseur corticale basée voxel sont deux méthodes d'étude de l'atrophie corticale ayant montré leur robustesse et leur complémentarité.

Les études ayant étudié la dégénérescence neuronale rétrograde in vivo chez l'homme chez l'homme restent néanmoins rares. La très grande majorité sont transversales et ont été réalisées à la phase chronique, plusieurs années après la lésion. Elles ne permettent donc pas de statuer sur le délai d'installation de la dégénérescence neuronale chez l'homme. La plupart ont par ailleurs été réalisées dans le cadre de lésions médullaires et non cérébrales.

La seule étude longitudinale réalisée à notre connaissance dans le cadre de lésions cérébrales sous-corticales a considéré une population de 7 malades à la phase chronique de l'infarctus (en moyenne 1,5 ans) ayant un CADASIL (Duering et al., 2012). Elle a donc étudié une population particulière, et fournit des résultats difficilement extrapolables à la population avec maladie des petites artères cérébrales de type I.

Nous formulons donc trois hypothèses de recherche:

Hypothèse 1: Une dégénérescence rétrograde du FCS s'installe dans les suites d'un infarctus touchant le faisceau pyramidal, et peut indirectement être mise en évidence par une atrophie corticale focale des aires sensitivomotrices.

Hypothèse 2: Cette atrophie corticale est précoce et visible dès 3 mois.

Hypothèse 3: Cette atrophie corticale est corrélée à la récupération clinique à 3 mois, évaluable par les scores de Rankin et NIHSS.

## **B. PARTIE EXPERIMENTALE**

### **I. MODALITES DU PROJET:**

#### **1. Cadre de l'étude:**

Cette étude était prospective, longitudinale, observationnelle, et monocentrique. Elle s'est intéressée aux modifications d'épaisseur corticale survenant dans les suites d'infarctus sous-corticaux touchant le faisceau pyramidal.

Elle a été financée par la Société Française de Neurologie Vasculaire, l'Institut des Sciences et du Cerveau de Toulouse sous la promotion du CHU de Toulouse et a été acceptée par le comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

#### **2. Objectif de l'étude:**

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la survenue d'une atrophie corticale focale, à 3 mois d'un infarctus sous-cortical touchant le faisceau pyramidal, localisée aux aires anatomiquement et fonctionnellement connectées à la lésion. Les aires pour lesquelles nous attendions une diminution d'épaisseur corticale étaient donc les aires motrice primaire, prémotrice, oculomotrice et sensitives primaires. Ces aires correspondaient respectivement aux aires de Brodmann 4, 6, 8, 1, 2, et 3.

#### **3. Population étudiée:**

Les inclusions ont eu lieu de Février 2013 à Juillet 2014. Tous les patients présentant un infarctus sous-cortical touchant le faisceau pyramidal ont été screenés au sein du service de Neurologie Vasculaire du Service du Professeur Chollet du CHU Purpan à Toulouse. Les patients présentant les critères d'inclusion ci-dessous et n'ayant pas de critère d'exclusion ont été inclus :

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Modalités du projet

Critères d'inclusion:

- Age de 18 à 90 ans,
- Accident vasculaire cérébral ischémique sous cortical avec atteinte du faisceau pyramidal, visualisé sur l'IRM diagnostique initiale
- Score NIHSS compris entre 2 et 20 et score de Rankin compris entre 1 et 5
- Possibilité de réalisation d' une IRM cérébrale dans les 10 jours suivant la survenue de l'infarctus cérébral
- Signature d'un consentement éclairé.

Le score de NIHSS est le score de référence évaluant le déficit neurologique à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux (Lyden et al.,1994). Il évalue les fonctions motrices, sensorielles et sensitives, la vigilance et le langage. Il est validé et largement utilisé en pratique courante comme en recherche en neurologie vasculaire (Annexe 2).

Le score de Rankin est le score de référence évaluant le handicap fonctionnel (Van Swieten et al., 1988). C'est un score global qui n'a ni effet plancher ni effet plafond, et qui a été validé en pratique clinique et dans la recherche en neurologie vasculaire (Hacke et al.,1998) (Annexe 3).

Critères d'exclusion:

Les critères d'exclusion étaient :

- La présence d'une autre localisation cérébrale simultanée,
- Une localisation corticale de l'infarctus,
- Une maladie concomitante entraînant un pronostic vital défavorable dans les 3 mois suivant l'inclusion,
- Un coma,
- Des troubles cognitifs empêchant la réalisation des tests moteurs,
- Une maladie psychiatrique préexistante ou une toxicomanie,
- La grossesse ou l'allaitement,
- Une tutelle, curatelle et sauvegarde de justice,
- Une contre-indication à l'IRM (stimulateur cardiaque, prothèses métalliques, neurostimulateurs, clips chirurgicaux).

Tous les patients inclus ont fourni un consentement libre et éclairé par écrit..

#### **4. Protocole expérimental**

Les patients inclus étaient comparés à eux mêmes entre la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral puis la phase chronique à 3 mois. Ils bénéficiaient d'un bilan initial dans les dix jours suivant leur infarctus, puis d'un bilan à 3 mois lors d'une visite de contrôle (Figure 20).

Le bilan réalisé entre J0 et J10 puis à 3 mois comprenait:

- Un examen clinique réalisé par un neurologue contenant:

Un examen neurologique standard,

Une évaluation de la motricité digitale fine par le test des neuf trous,

Une évaluation de la force de serrement par un dynamomètre,

Une évaluation de la vitesse de frappe par le Hand tapping test sur 20 secondes,

Un score NIHSS analytique et un score de Rankin de handicap.

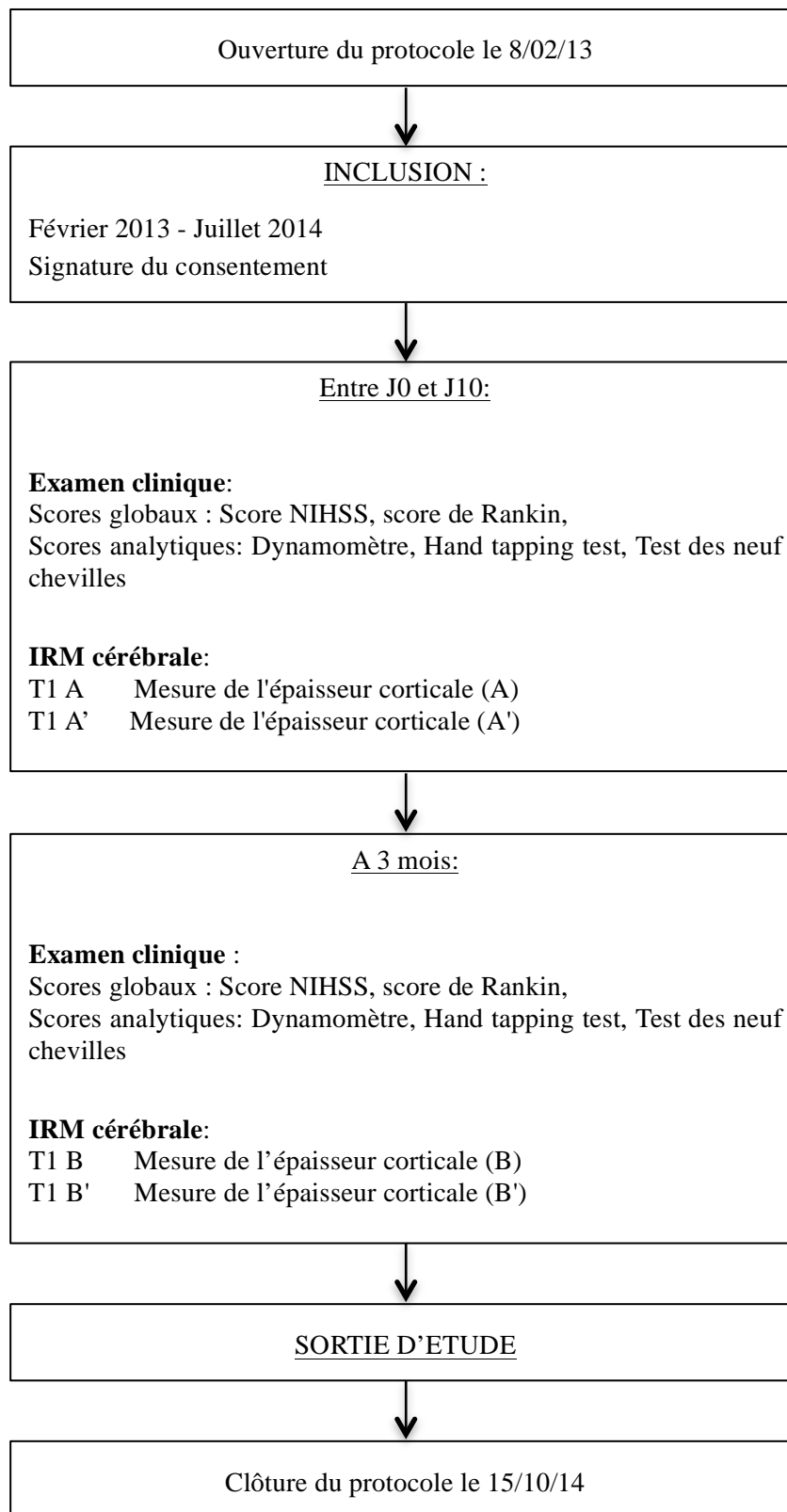
- Une IRM encéphalique structurale de recherche, réalisée sur l'IRM Philips 3 Tesla du pavillon Baudot de l'hôpital Purpan. Le volume d'acquisition se faisait sur le cortex et le cervelet. Les séquences réalisées étaient acquises avec une antenne 32 canaux et un facteur SENSE (Tableau 1).

Afin de vérifier la reproductibilité de notre mesure de l'épaisseur corticale, 2 séquences T1 étaient réalisées lors de chaque acquisition IRM. Ainsi, lors de l'IRM à J0-J10, un premier T1 (A) était réalisé en début d'examen puis un second T1 (A') était réalisé en fin d'examen. Lors de l'IRM à 3 mois, un premier (B) puis un second T1 (B') étaient aussi réalisés.

***Tableau 1: Séquences IRM réalisées à J0-J10 puis à 3 mois***

Pondération	Orientation	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution	FOV (mm)	Durée (mn)
T1	Sagittal 3D	EG (TFE)	3.7	8.1	1 x 1 x 1	220 x 132 x 170	4.20
Flair	Sagittal 3D	TSE	337	8000/Ti =2400	1 x 1 x 1	240 x 240 x 170	6.16
Diffusion	Axial 2D	SE/EPI	73	7028	2 x 2 x 2	224 x 224 x 124	8.57
T1	Sagittal 3D	EG (TFE)	3.7	8.1	1 x 1 x 1	220 x 132 x 170	4.20

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Modalités du projet



*Figure 20 : Schéma de l'étude*

## II. ANALYSES STATISTIQUES

Les données d'imagerie ont été traitées sur une station PC, sous un système d'exploitation Windows. Plusieurs étapes de prétraitement des images ont été nécessaires avant la mesure de l'épaisseur corticale proprement dite.

### 1. Le prétraitement:

#### Recalage des images:

Les volumes obtenus en IRM pour chaque sujet ont été recalés sur le zéro et en ACPC comme définis selon le référentiel MNI (Montréal Neurological Institut) grâce au logiciel SPM8 (Statistical Paramétrique Mapping : [http://www.fil.ion.ucl.ac.uk /spm /software/spm8](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8)) implémenté dans MATLAB version 2001 (mathworks, Notick, Massachussets,). Ce recalage consistait en des déformations de rotation et translations dans les 3 axes, sans effet de zoom.

Après recalage des images sur le zéro et en ACPC, les deux acquisition de chaque temps A et A' ou B et B' ont été réalignées grâce au logiciel SPM selon la fonction `realign`. La seconde acquisition a été réalignée sur la première et A' a donc été réaligné sur A puis B' sur B.

#### Masquage des lésions ischémiques:

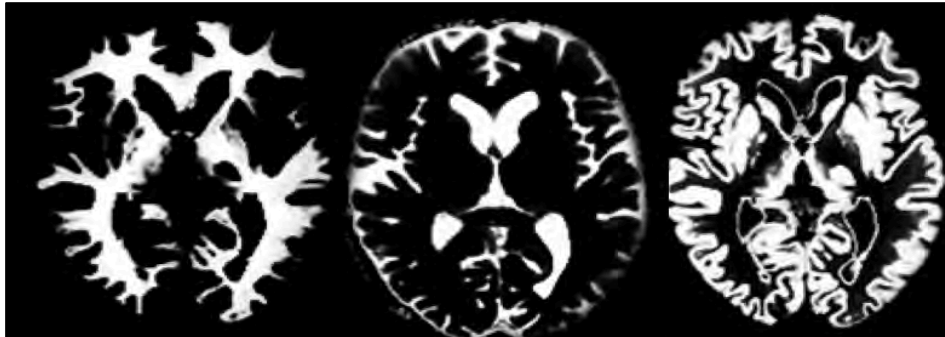
Les lésions ischémiques en hyposignal T1 ont été segmentées manuellement pour chaque patient sous le logiciel MRICron, (<http://www.mricron.com/mricron>) à partir du T1 réalisé à 3 mois. Un masque des lésions a ainsi été créé puis appliqué afin que la zone lésée ne soit pas prise en compte lors des étapes suivantes.

#### Segmentation du T1:

Les images T1 recalées avec masquage des lésions ont ensuite été segmentées grâce à la fonction « New Segment » du logiciel SPM8. L'étape de segmentation consistait à attribuer à chaque voxel une probabilité d'appartenance à l'une des classes suivantes: substance grise, substance blanche, LCR (liquide céphalo-rachidien), classe de fond (espace entourant le crâne du sujet) et classe de tissus non cérébraux (crâne, scalp) (Figure 21). Elle utilise un algorithme

## PARTIE EXPERIMENTALE: Analyses statistiques

de segmentation issu de l'algorithme proposé par Ashburner (Ashburner et al., 2000), classant les voxels selon l'intensité de leur signal IRM en séquence T1. Cette étape permettait l'obtention du ruban de cortex à partir duquel était déterminée l'épaisseur corticale.



*Figure 21: Résultat de l'étape de Segmentation.*

*Obtention de 3 images correspondant à chacun des secteurs du T1: Substance Blanche, LCR, Substance Grise.*

### Mesure du volume cérébral total:

Après obtention des secteurs substance grise, substance blanche, et liquide céphalo-rachidien, le volume de chacun des trois secteurs et le volume cérébral total ont été déterminés sous Matlab (Annexe 5).

## **2. Mesure de l'épaisseur corticale et du volume de substance grise:**

Deux méthodes de mesure ont été utilisées pour étudier le critère de jugement principal: la mesure de l'épaisseur corticale et Voxel-Based Morphometry.

### Par la méthode de l'épaisseur corticale:

La méthode de mesure de l'épaisseur corticale que nous avons utilisée a été mise au point en 2009 par Olivier Querbes au sein de l'unité INSERM 825. C'est une méthode basée voxel, dite Laplacienne, car utilisant la résolution de l'équation de Laplace dans le ruban cortical pour en déterminer l'épaisseur. Sa robustesse et sa sensibilité ont été démontrées, d'abord grâce à une étude d'atrophie simulée, puis chez des patients ayant un mild cognitive impairment (Querbes et al., 2009). Elle est actuellement complètement automatisée et permet d'obtenir pour chaque voxel une valeur chiffrée en millimètres correspondant à l'épaisseur corticale du vecteur auquel il appartient. Actuellement, la mesure de l'épaisseur corticale dure 15 minutes par sujet environ.



PARTIE EXPERIMENTALE:  
Analyses statistiques

La représentation des informations d'épaisseur corticale peut se faire de deux façons:

- Au niveau du voxel, en attribuant à chaque voxel une échelle de couleur selon son épaisseur, permettant la création d'une carte ou « map » d'épaisseur corticale.

- Au niveau d'aires anatomofonctionnelles en déterminant l'épaisseur moyenne sur chacune des aires de Brodmann (Annexe 1). A partir de la carte d'épaisseur corticale, l'épaisseur corticale moyenne de chacune des aires de Brodmann (2 x 48 aires à gauche et à droite) était déterminée comme étant la moyenne des épaisseurs de tous les voxels contenus dans chaque aire. Cette carte d'épaisseur en aires de Brodmann permettait de donner un indice d'atrophie locale sur chacune des 96 aires.

L'étape de normalisation était réalisée après détermination de l'épaisseur corticale, par normalisation de la « map » d'épaisseur corticale dans l'espace MNI (Montréal Neurological Institute) (Evans et al., 1993) résultant d'une moyenne de 305 cerveaux de sujets sains.

Par VBM (Voxel-Based Morphometry) :

La méthode Voxel-Based Morphometry ou VBM a été développée par Ashburner (Ashburner et al., 2000) et permet la détection de différences significatives dans la quantité de substance grise entre deux groupes de sujets (cf I.3).

Les images du secteur substance grise de A et A' puis B et B' ont été moyennées sous SPM. L'image résultante a ensuite été normalisée dans l'espace de référence MNI. La normalisation a ici utilisé non pas le cerveau template fourni par SPM, mais le cerveau moyen de nos 19 patients, grâce à la Toolbox Dartel implémentée dans SPM. Les images normalisées étaient ensuite lissées ou smoothées, selon un kernel de 6x6x6 mm.

### **3. Vérification de la reproductibilité de la mesure**

La reproductibilité de nos mesures a été testée en comparant les deux mesures A et A' puis B et B' réalisées au même temps. L'objectif était de vérifier l'absence de différence significative entre A et A' puis B et B' pour l'épaisseur corticale et pour VBM.

Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann:

Le test de Shapiro-Wilk ayant objectivé qu'un grand nombre de variables ne suivait pas la loi normale, et l'analyse au niveau des aires de Brodmann a donc été réalisée grâce à des tests

non-paramétriques.

Un test de Wilcoxon pour mesures appariées a été réalisé sous le logiciel STATISTICA, comparant nos mesures A et A' puis B et B' sur 12 aires de Brodmann d'intérêt. Ces 12 aires d'intérêt ont été fixées à priori selon notre hypothèse principale : il s'agissait des aires de Brodmann (BA) : motrice primaire (BA 4), prémotrice (BA 6), motrice supplémentaire ou oculomotrice (BA 8), et sensitives primaires (BA 1, 2, 3). Le seuil de  $p \leq 0.05$  a été fixé pour considérer un résultat comme significatif.

Par VBM sur le voxel:

Pour l'analyse au niveau du voxel utilisant le logiciel SPM8, des tests paramétriques ont été réalisés. Un modèle linéaire général univarié pour mesures appariées (paired T-test) a été utilisé sous SPM8, afin de générer une carte statistique comparant les épaisseurs corticales A et A' à J0 puis B et B' à 3 mois. Le seuil de significativité fixé était de  $p \leq 0.05$  avec une correction FWE pour comparaisons multiples, et seuls les clusters  $\geq 100$  voxels ont été retenus pour considérer un résultat comme significatif.

#### **4. Etude du volume de substance grise global et de l'épaisseur corticale moyenne:**

Le volume total de substance grise et l'épaisseur corticale moyenne sur l'encéphale entre J0-J10 ont été comparés grâce à une corrélation de Spearman. Le seuil de  $p \leq 0,05$  a été choisi pour considérer un résultat comme significatif.

#### **5. Etude du critère de jugement principal:**

La recherche d'une différence d'épaisseur corticale entre J0-J10 et 3 mois a été réalisée par la méthode de l'épaisseur corticale et par VBM.

Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann:

Afin de comparer les épaisseurs corticales des patients entre J0-J10 et 3 mois, la moyenne des mesures A et A' a été comparée à la moyenne des mesures B et B'. Les comparaisons sur les aires de Brodmann ont été réalisées sur douze aires d'intérêt sur lesquelles nous attendions des modifications d'épaisseur: les aires motrice primaire (BA 4), prémotrice (BA 6), motrice supplémentaire ou oculomotrice (BA 8), et sensitives primaires (BA 1, 2, 3).

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Analyses statistiques

Pour chaque patient, un coefficient permettant le passage de l'épaisseur corticale moyenne à J0 à l'épaisseur corticale moyenne à 3 mois a été déterminé, puis ce coefficient appliqué à toutes les aires de Brodmann à 3 mois. On obtenait ainsi des valeurs d'épaisseur corticale corrigées à 3 mois, permettant de se soustraire à la variabilité de la mesure et à la variation d'épaisseur corticale globale même si ces dernières n'étaient pas significatives.

Un test de Wilcoxon pour mesures appariées a été réalisé sous le logiciel STATISTICA sur l'épaisseur des douze aires de Brodmann d'intérêt. Le seuil de  $p \leq 0.05$  a été fixé pour considérer un résultat comme significatif.

Par VBM sur le voxel:

Un modèle linéaire général univarié pour mesures appariées (paired T-test) a été utilisé afin de générer une carte statistique sous SPM8. Le seuil de significativité a été fixé à  $p \leq 0.05$  avec une correction FWE pour comparaisons multiples, et seuls les clusters  $\geq 100$  voxels ont été retenus pour considérer un résultat comme significatif. Le volume de substance grise global sur l'encéphale a été pris comme covariable dans l'analyse.

Les structures corticales retrouvées comme significativement atrophiées ou hypertrophiées ont été localisées dans l'espace MNI grâce à la toolbox xjView de SPM (<http://www.alivelearn.net/xjview>).

### III. RESULTATS EXPERIMENTAUX

#### 1. Population étudiée

Trente et un patients avec infarctus profond touchant le faisceau pyramidal ont été screenés dans le service de Neurologie Vasculaire du Pr Chollet à Purpan. Vint et un ont été inclus ; et dix patients présentaient des critères d'exclusion (tutelle, prothèse métallique de moins de dix jours, claustrophobie, troubles cognitifs, âge inférieur à 18 ans, ou NIHSS < 2). Le critère d'exclusion le plus souvent retrouvé était un score NIHSS trop faible.

Sur les 21 patients, il n'y a eu aucune sortie d'étude ni perdu de vue. Tous sont revenus pour le bilan de contrôle à 3 mois sauf deux dont le rendez-vous est à venir. L'ensemble des analyses a été réalisé sur les 19 patients pour lesquels les données à 3 mois étaient disponibles.

L'âge moyen à l'inclusion était de 70 ans  $\pm$  10 [49-87], avec une majorité d'hommes (66%). Le principal facteur de risque cardiovasculaire retrouvé était l'hypertension artérielle (67%) devant la dyslipidémie (52%) et le diabète (24%). Un tiers des patients était déjà sous antiagrégation plaquettaire en prévention primaire ou secondaire. Le score NIHSS initial moyen était de 3  $\pm$  1.58 [2-8] et le score de Rankin initial moyen de 2  $\pm$  1.22 [2-4] (Tableau 2).

Le volume lésionnel moyen était de 52,3 ml ( $\pm$  23,3 [9,9 – 87,8]), et le volume de substance grise moyen de 592 ml ( $\pm$  209 [557 – 794]) (Tableau 3). Les volumes des 3 secteurs substance grise, substance blanche, LCR pour chacun des patients sont détaillés en annexe (Annexe 5).

La cause supposée de l'infarctus lors de l'inclusion était pour tous les patients une maladie des petites artères cérébrales de type I, c'est à dire qu'aucun ne présentait de sténose artérielle extra ou intracrânienne supérieure à 50% ni de cardiopathie emboligène connue.

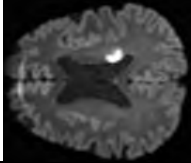
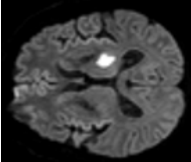
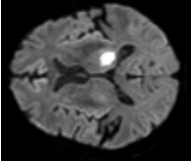
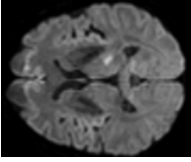
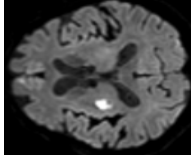
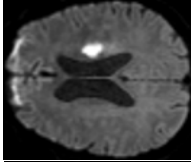
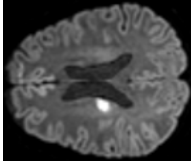
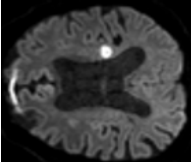
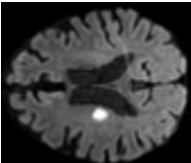
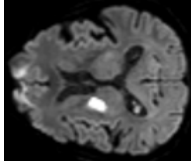
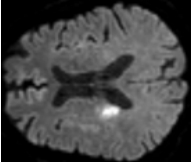
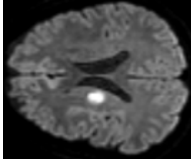
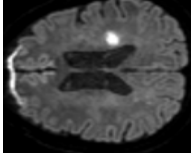
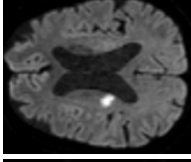
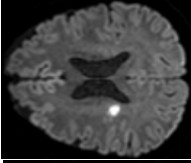
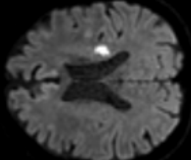
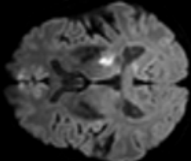
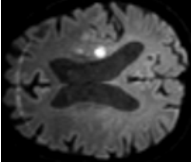
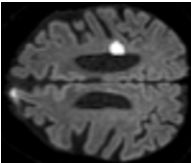
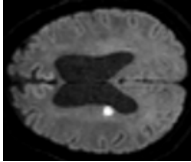
**PARTIE EXPERIMENTALE:**  
**Résultats expérimentaux**

***Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus*

<b>Caractéristiques clinico-biologiques</b>	<b>Patients inclus (N=21)</b>
Age (années, médiane, DS, extrêmes)	70 ± 10 [49-87]
Sexe (féminin)	7/21 (33%)
HTA	16/21 (76%)
Diabète	5/21 (24%)
HbA1c (% , moyenne, DS, extrêmes)	6.3 ± 1.7 [5.1-12.2]
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 3.6 [23-36]
Dyslipidémie	11 (52%)
LDL cholestérol (g/L, moyenne, DS, extrêmes)	1.31 ± 0.48 [0.54-2.22]
HDL cholestérol (g/L, moyenne, DS, extrêmes)	0.53 ± 0.13 [0.35-1.23]
Tabac	4/21 (19%)
Alcool	1/21 (0,4%)
CMI / AOMI	5/21 (24%)
<b>Médicaments</b>	
Antiplaquettaires	7/21 (33%)
Anticoagulants	0/21
<b>Scores globaux à J0 - J10</b>	
Score NIHSS (moyenne, DS, extrêmes)	3 ± 1.58 [2-8]
Score Rankin (moyenne, DS, extrêmes)	2 ± 1.22 [2-4]

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Résultats expérimentaux

*Tableau 3 : Caractéristiques IRM des patients inclus : localisation de la lésion, volume lésionnel, volume de substance grise (SG).*

Patients	LEYV 01	DOJO 02	SAJA 03	GAET 04	ASPI 05	HUCL 06	CAAN 07	TUPI 08	SCBR 09	CACL 10
Diffusion direction 34										
Volume lésionnel (ml)	30,7	9,9	75	17,4	44,2	90	78,3	68,3	39,6	87,8
Volume de SG (ml)	627	596	573	595	691	674	725	794	580	561
COPI 11	FEFE 12	BAMA 13	MAHE 14	DUPH 15	ORGI 15	PEHE 17	RUTH 18	BOGE 19	SURO 20	VIVI 21
										
36,4	45,7	71,9	46,8	41,6	74,8	28,8	48,3	58,7		
640	561	557	684	707	755	739	641	729		

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Résultats expérimentaux

*Tableau 4 : Résultats des tests moteurs globaux et analytiques*

<b>A J0-J10</b>		
<b>NIHSS</b>	$2.8 \pm 1.47$ [2-8]	
<b>Rankin</b>	$1.8 \pm 1.08$ [1-4]	
	<u>Côté parétique</u>	<u>Coté sain</u>
<b>Nine Peg Hole</b> (secondes)	$46 \pm 16$ [25-70]	$29 \pm 7$ [21-39]
<b>Dynamomètre</b> (dyn)	$18 \pm 13$ [0-44]	$24 \pm 10$ [11-40]
<b>Hand Tapping Test</b> (nombre de frappes)	$51 \pm 35$ [0-128]	$67 \pm 39$ [30-137]
<b>A 3 mois</b>		
<b>NIHSS</b>	$0.26 \pm 0.56$ [0-2]	
<b>Rankin</b>	$0.95 \pm 0.52$ [0-2]	
	<u>Côté parétique</u>	<u>Coté sain</u>
<b>Nine Peg Hole</b> (secondes)	$31 \pm 10.5$ [19-44]	$27 \pm 7$ [20-37]
<b>Dynamomètre</b> (dyn)	$22 \pm 13$ [9-51]	$25 \pm 12$ [9-46]
<b>Hand Tapping Test</b> (nombre de frappes)	$73 \pm 35$ [20-122]	$76 \pm 35$ [20-122]

## 2. Reproductibilité de la mesure

Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann:

Il n'existait pas de différence significative entre les épaisseurs corticales des mesures A et A' à J0 au niveau des aires de Brodmann ni B et B' à 3 mois (résultats non présentés).

Par VBM sur le voxel:

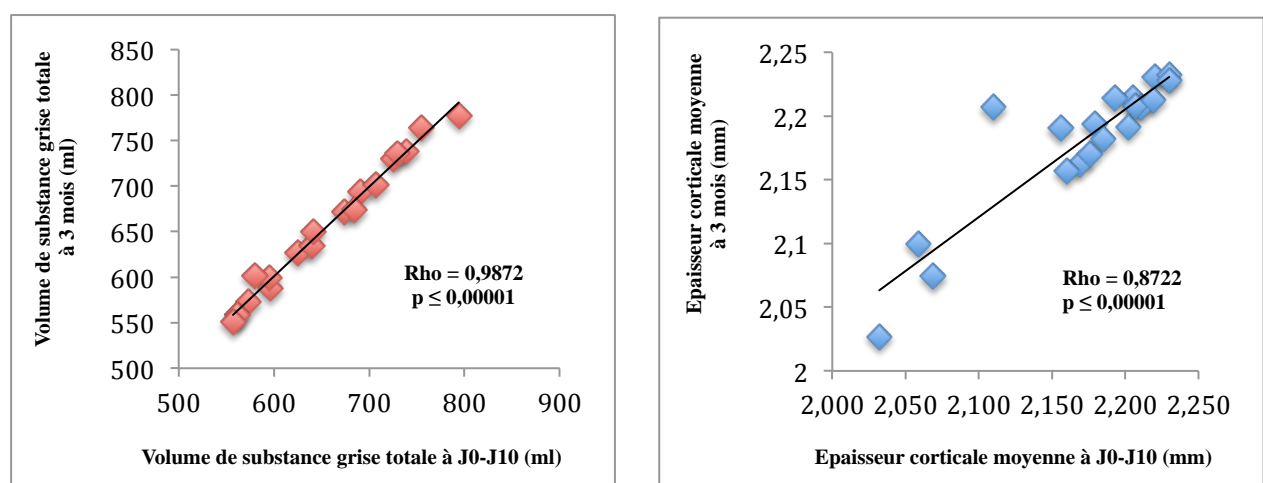
Il n'existait pas de différence significative entre les épaisseurs corticales des mesures A et A' à J0, ni pour le contraste  $A > A'$  ni pour le contraste  $A' > A$ . Il n'existait pas non plus de différence significative entre les épaisseurs corticales des mesures B et B' à 3 mois, ni pour le contraste  $B > B'$  ni pour le contraste  $B' > B$  (résultats non présentés).

## 3. Volume de substance grise totale et épaisseur corticale moyenne :

Le volume de substance grise totale sur l'encéphale et l'épaisseur corticale moyenne sont détaillés pour chaque patient en annexe.

Il existait une bonne corrélation entre les épaisseurs corticales moyennes sur l'encéphale à J0-J10 et à 3 mois, avec un Rho à et un  $p \leq 0.0001$ .

De la même façon, il existait une bonne corrélation entre les volumes de substance grise sur l'encéphale à J0-J10 et à 3 mois, avec un Rho à et un  $p \leq 0.0001$ .



**Figure 22:** *Corrélations entre J0-J10 et 3 mois sur l'épaisseur corticale moyenne sur l'encéphale et le volume de substance grise (corrélations de Spearman,  $p \leq 0.05$ ).*



**PARTIE EXPERIMENTALE:**  
**Résultats expérimentaux**

#### **4. Critère principal de jugement**

*Par l'épaisseur corticale sur les aires de Brodmann:*

Il n'existait pas de différence significative entre les épaisseurs corticales à J0-J10 et 3 mois sur les 12 aires de Brodmann d'intérêt (Tableau 5).

***Tableau 5: Comparaison des épaisseurs corticales entre J0-J10 et 3 mois sur les aires de Brodmann d'intérêt. Epaisseurs moyennes, Ecart-Types, valeur de Z et valeur de p (test de Wilcoxon). Seuil de significativité  $p \leq 0.05$ .***

Aires de Brodmann		Epaisseur moyenne et extrêmes à J0 (mm)	Epaisseur moyenne et extrêmes à 3 mois (mm)	Ecart-type à J0	Valeur de Z	Valeur de p
Ipsilésionnelles	Moteur Primaire (BA4)	1,090 [0,775 - 1,627]	1,102 [0,723 - 1,572]	0,267	1,803	0,078
	Prémoteur (BA6)	1,644 [1,098 - 2,069]	1,651 [1,125 - 2,210]	0,302	1,341	0,179
	Motrice supplémentaire (BA8)	1,811 [1,423 - 2,255]	1,826 [1,403 - 2,255]	0,264	1,915	0,091
	Somatosensoriel Primaire (BA1)	1,344 [0,730 - 2,216]	1,364 [0,841 - 1,905]	0,370	1,486	0,137
	Somatosensoriel Primaire (BA2)	1,374 [0,946 - 1,682]	1,375 [0,942 - 1,647]	0,213	1,631	0,103
	Somatosensoriel Primaire (BA3)	1,035 [0,652 - 1,454]	1,059 [0,658 - 1,511]	0,262	1,945	0,082
Controlésionnelles	Moteur Primaire (BA4)	1,139 [0,756 - 1,720]	1,132 [0,750 - 1,656]	0,290	1,395	0,143
	Prémoteur (BA6)	1,651 [1,277 - 2,112]	1,647 [1,202 - 2,196]	0,319	1,341	0,180
	Motrice supplémentaire (BA8)	1,829 [1,464 - 2,252]	1,848 [1,384 - 2,391]	0,246	1,563	0,091
	Somatosensoriel Primaire (BA1)	1,330 [1,030 - 1,921]	1,341 [0,999 - 1,919]	0,284	1,428	0,153
	Somatosensoriel Primaire (BA2)	1,359 [0,974 - 1,944]	1,371 [0,938 - 2,006]	0,266	1,631	0,103
	Somatosensoriel Primaire (BA3)	1,046 [0,624 - 1,413]	1,061 [0,715 - 1,396]	0,254	1,592	0,128

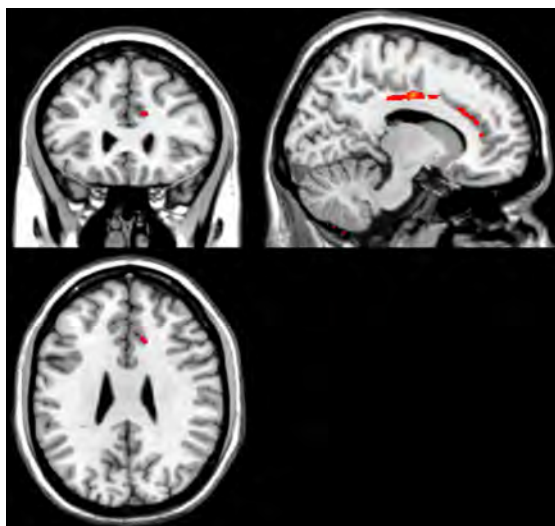
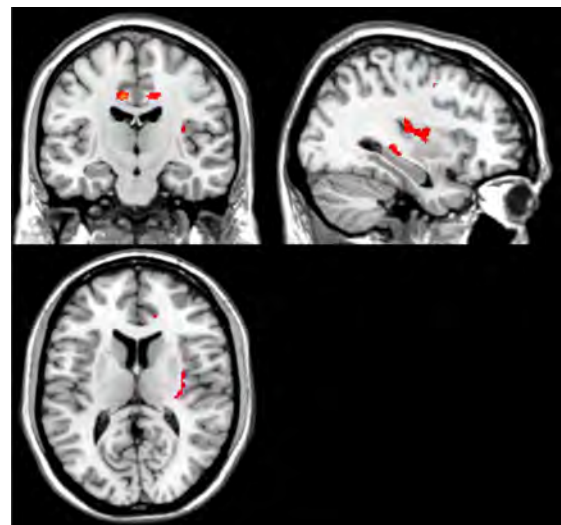
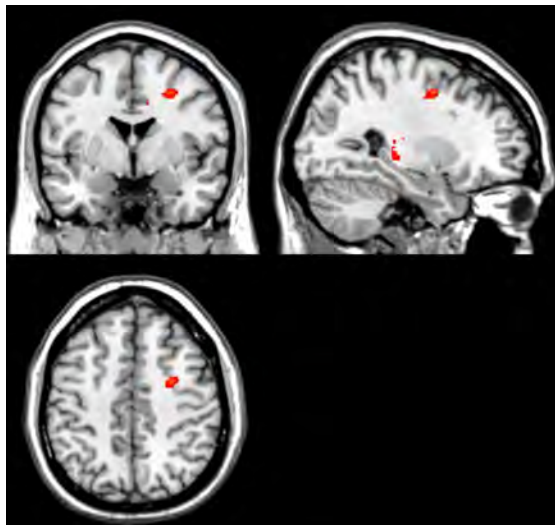
PARTIE EXPERIMENTALE:  
Résultats expérimentaux

Par VBM sur le voxel:

Contraste J0-J10 >3 mois :

Pour le contraste J0-J10 > 3 mois, 5 clusters d'au moins cent voxels montraient une quantité de substance grise plus importante à J0-J10 qu'à 3 mois.

Ces clusters étaient localisés aux cortex insulaire, cingulaire antérieur, cingulaire moyen, prémoteur ipsilésionnels, cingulaire moyen controlésionnel, et au putamen ipsilésionnel.



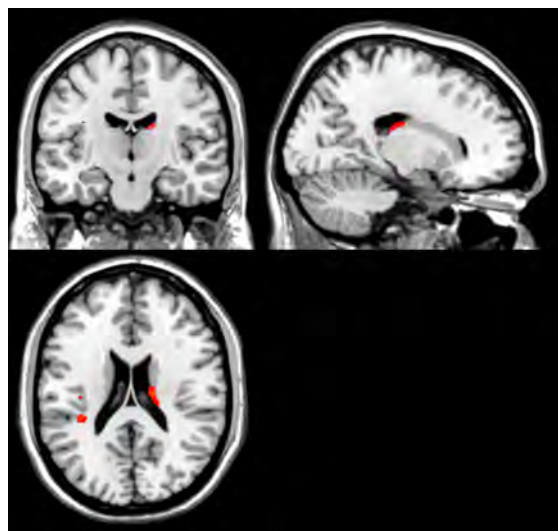
	Coordonnées MNI du peak (x, y, z)	k (nbe de voxels du cluster)	Structure	k
Cluster 1	31, -19, 15	171	C. Insulaire I	63
			Putamen I	40
Cluster 2	15, 36, 16	104	C. Cingulaire ant I	96
			C. Cingulaire moy I	9
Cluster 3	10, -10, 39	245	C. Cingulaire moy I	16
Cluster 4	-10, -18, 37	185	C. Cingulaire moy C	71
Cluster 5	28, 0.2, 46	112	C. Prémoteur (BA6) I	14

**Figure 23 : Zones de substance grise atrophiées à 3 mois (en rouge).**  
Utilisation de VBM (paired-t-test), correction FWE,  $p \leq 0.05$ , taille de cluster  $\geq 100$  voxel.  
I= ipsilésionnel, C = controlésionnel

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Résultats expérimentaux

Contraste 3 mois > J0-J10:

Pour le contraste 3 mois > J0-J10, 3 clusters d'au moins cent voxels montraient une quantité de substance grise plus importante à 3 mois qu'à J0-J10. Ces clusters étaient localisés aux cortex temporal inférieur, temporal supérieur, insulaire controlésionnels, ainsi qu'au noyau caudé et au thalamus ipsilésionnels.



	Coordonnées MINI du peak (x, y, z)	k (nbe de voxels du cluster)	Structure	k
Cluster 1	-55, -43, -30	190	C. Temporal inf C	63
Cluster 2	-36, -19, 25	244	C. Insulaire C	21
			C. Temporal sup C	15
Cluster 3	13, -15, 19	114	Noyau caudé I	39
			Thalamus I	14

**Figure 24: Zones de substance grise hypertrophiées à 3 mois (en rouge).**  
Utilisation de VBM (paired-t-test), correction FWE,  $p \leq 0.05$ , taille de cluster  $\geq 100$  voxels  
I= ipsilésionnel, C = controlésionnel

Il existe donc à 3 mois chez nos patients :

- une atrophie significative des cortex prémoteur, cingulaire antérieur, cingulaire moyen, insulaire en ipsilésionnel,
- une hypertrophie des cortex temporal inférieur, temporal supérieur, insulaire en controlésionnel et du thalamus et du noyau caudé ipsilésionnels.

Pour les deux contrastes, les résultats tels que fournis par SPM sont en annexe 7.

## IV. DISCUSSION

### **Population étudiée :**

Vingt et un patients ont été inclus en dix-sept mois. Ce chiffre correspond au nombre de sujets fixé à priori lors de la mise en place du protocole qui était de vingt deux. Malgré des critères d'inclusion assez larges en termes d'âge et de déficit moteur, seule la moitié de patients hospitalisés avec infarctus du faisceau pyramidal a pu être incluse. Dans la plupart des cas, la raison de non inclusion était un déficit moteur trop faible avec un NIHSS  $< 2$ , se limitant à une paralysie faciale isolée par exemple, ou un déficit complètement régressif en moins de 24 heures. La participation des patients qui répondaient aux critères d'inclusion a sinon été très bonne puisqu'un seul patient n'a pas souhaité participer au protocole. Il n'y a eu aucune sortie d'étude ni aucun perdu de vue lors du suivi de 3 mois.

De façon attendue, la population étudiée est plutôt âgée avec une moyenne d'âge de 70 ans. Le facteur de risque cardiovasculaire principal associé à la survenue de l'infarctus lacunaire chez nos patients était l'hypertension artérielle (71%), devant la dyslipidémie (52%), et le diabète (24%). Il s'agissait donc d'une population globalement à haut risque vasculaire, et près d'un tiers des patients étaient déjà sous antiagrégant plaquettaire. Cette anti agrégation était prise en prévention primaire ou secondaire (cardiomyopathie ischémique ou AOMI : 24%).

La cause probable de l'infarctus cérébral chez les patients inclus était une maladie des petites artères chez 18 patients sur 21. Lors de l'inclusion, aucun des 21 patients inclus n'avait de cause évidente autre qu'une maladie des petites artères expliquant son infarctus cérébral (cardiopathie emboligène ou sténose supérieure à 50% intra ou extracrânienne). Cependant, chez 3 patients sur 21, l'échographie trans-oesophagienne a retrouvé après l'inclusion une cause alternative. Il existait un athérome aortique significatif pour 2 des patients et des signes indirects de fibrillation auriculaire (thrombus intra auriculaire) pour 1 patient. Ces 3 patients présentaient néanmoins tous une hypertension artérielle et une leucoencéphalopathie en IRM, rendant la maladie des petites artères aussi probable que les autres causes dans la survenue de l'infarctus.

## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

Sur le plan de l'imagerie, les lésions étaient de petite taille, avec un volume moyen de 52,3 ml ( $\pm$  23,3). L'atteinte du faisceau pyramidal était donc très partielle chez nos patients, surtout lorsque la lésion était localisée dans la corona radiata. Le faisceau pyramidal était donc très partiellement lésé comparativement aux études réalisées chez les blessés médullaires ou chez l'animal où le FCS était complètement sectionné. Tous les patients présentaient par ailleurs des hypersignaux de la substance blanche (versus 50% de la population générale de plus de 65 ans.) et avaient donc des signes IRM de microangiopathie cérébrale.

Cliniquement, les patients étaient peu déficitaires à la phase aiguë avec un NIHSS initial de  $3 \pm 1,58$  [2-8] et un Rankin de  $2 \pm 1,21$  [2-4]. Le tableau clinique était pour tous celui d'une hémiparésie, le plus souvent ataxique. Celle-ci pouvait être proportionnelle, mais prédominait parfois nettement sur le membre supérieur ou le membre inférieur. Aucun des 21 patients n'a été thrombolysé à la phase aiguë car tous sont arrivés hors délai, souvent en raison du caractère fluctuant du déficit qui ne les a initialement pas inquiétés. La récupération a été excellente avec un NIHSS à 3 mois de  $0,22 \pm 0,55$  et un Rankin de  $1 \pm 0,5$ . Aucun patient n'était cependant complètement asymptomatique à 3 mois avec souvent la persistance d'une gêne dans les gestes fins.

Le score NIHSS n'était pas très sensible dans la détection des déficits cliniques à 3 mois. En effet, la majorité des patients présentaient une gêne persistante dans la réalisation des gestes fins, mais qui ne pouvait être cotée par 1 point de NIHSS. Le NIHSS était d'ailleurs à zéro chez 79% des patients à 3 mois. De la même façon, le dynamomètre était souvent mis en défaut. Le test le plus sensible et le plus représentatif de la gêne décrite par les patients sur les gestes fins était le Nine Peg Hole, qui restait asymétrique à 3 mois pour 57% des patients.

Globalement, la population incluse correspondait à la population classiquement connue pour présenter des infarctus lacunaires, c'est à dire présentant atteinte une maladie des petites artères liée à l'athérosclérose avec des hypersignaux de la substance blanche et des dilatations des espaces de Virchow-Robin en IRM. Le profil clinique était lui aussi classique, marqué par des fluctuations à la phase aiguë et une bonne récupération globale à 3 mois.

### **Méthodes et reproductibilité de la mesure:**

Deux méthodes complémentaires d'étude de l'atrophie corticale ont été utilisées dans cette étude: VBM et l'épaisseur corticale basée voxel.

L'utilisation combinée de ces deux méthodes permettait d'appréhender les modifications corticales dans leur globalité. VBM s'intéresse en effet plus à la surface et au volume corticaux, quand l'épaisseur corticale s'intéresse plus à l'épaisseur corticale proprement dite. Il a été démontré que si VBM permettait de prendre en compte la surface du cortex en plus de son épaisseur, sa sensibilité était légèrement moindre que celle des méthodes d'épaisseur corticale en cas de petit effectif (Hutton et al., 2009).

Par ailleurs, ces deux méthodes de mesure permettaient une étude de la quantité de substance grise à deux échelles différentes, celle du voxel pour VBM et celle des aires anatomofonctionnelles pour l'épaisseur corticale.

Deux acquisitions en séquence T1 ont été réalisées lors de chaque IRM ce qui a permis de confirmer la bonne reproductibilité de nos mesures puisqu'il n'existait pas de différence significative entre les mesures A et A' puis B et B' à un même temps. Cette reproductibilité était bonne que les données soient traitées par VBM ou par l'épaisseur corticale. La différence d'épaisseur corticale entre J0-J10 et 3 mois que nous recherchions ne pouvait donc être liée à un problème technique d'acquisition des images.

### **Volume de substance grise global et épaisseur corticale moyenne :**

L'objectif de ce projet était de démontrer une dégénérescence rétrograde du faisceau pyramidal par la mise en évidence d'une atrophie corticale focale, et nous avons donc d'abord vérifié qu'il n'existait pas d'atrophie corticale globale chez nos patients à 3 mois.

Nous n'en attendions pas, car malgré une atrophie cérébrale accélérée en cas de maladie des petites artères cérébrales, cette atrophie varie de 0.4 à 0.9 % par an selon les études, soit 0,3% au maximum sur 3 mois (Nitkunan et al., 2011, Schmidt et al., 2005). Pour un cortex de 3 mm d'épaisseur, cela correspond donc à une perte de 0,009 mm que les méthodes d'imagerie ne détectent pas actuellement.

Nos résultats confirment l'absence d'atrophie corticale globale à 3 mois, en montrant une très forte corrélation positive entre le volume de substance grise global et l'épaisseur corticale moyenne à J0-J10 puis à 3 mois.

### **Discordance des résultats entre VBM et l'épaisseur corticale :**

Nous ne retrouvons pas d'atrophie corticale à l'échelle des aires anatomofonctionnelles de Brodmann lorsque les données sont traitées avec la méthode de l'épaisseur corticale, bien que nous retrouvions des atrophies focales en utilisant VBM. Ceci ne remet pas en cause la validité de nos résultats ni la robustesse des méthodes de mesure mais s'explique simplement par des niveaux de résolution à l'extrême l'un de l'autre selon la méthode utilisée.

L'analyse par VBM recherche en effet une atrophie à l'échelle du voxel (de l'ordre du  $\text{mm}^3$ ) quand l'analyse par l'épaisseur corticale recherche une atrophie à l'échelle du gyri (de l'ordre de  $60 \text{ mm}^3$ ). Ainsi, les zones atrophiées étant de petite taille (clusters d'environ 100 voxels), elles ressortent à l'échelle du voxel mais pas si l'on considère l'épaisseur moyenne de l'aire Brodmann, puisqu'une petite partie seulement de l'aire de Brodmann peut être touchée.

### **Atrophies corticales focales :**

#### *Atrophie du cortex prémoteur ipsilésionnel*

Nous retrouvons par VBM une atrophie corticale focale de petite taille au niveau du cortex prémoteur ipsilésionnel, correspondant à l'aire 6 de Brodmann, qui est directement connectée aux zones infarciées chez nos patients.

Bien que presque complètement dépourvu de cellules géantes pyramidales, le cortex prémoteur émet en effet 20% des fibres constitutives du FCS (Brodmann., 1909) et envoie des afférences sur le cortex moteur primaire. Le membre supérieur y est représenté par un nombre de neurones plus important que dans le cortex moteur primaire (Dum et al., 1991).

Ainsi, la survenue d'une atrophie corticale au niveau du cortex prémoteur confirme notre hypothèse principale, en montrant l'installation à 3 mois de l'infarctus cérébral d'une atrophie corticale à distance dans une zone anatomiquement connectée aux lésions ischémiques.

Ces résultats démontrent l'existence d'une dégénérescence rétrograde du FCS in vivo chez l'homme, et sont en accord avec ceux de l'équipe de Yin qui retrouvait de façon transversale une chute de FA au niveau du cortex prémoteur après infarctus du faisceau pyramidal (Yin et al., 2014).

Atrophie des cortex cingulaires antérieur et moyen ipsi et controlésionnels:

En plus des modifications anatomiques sur le cortex prémoteur, nous retrouvons une atrophie des cortex cingulaire antérieur (CCA) et cingulaire moyen (CCM) de façon bilatérale, correspondant aux aires de Brodmann 24, 25 et 32. Cette atrophie cingulaire ne faisait pas partie de nos hypothèses de départ mais correspond probablement elle aussi à un phénomène de dégénérescence neuronale rétrograde.

En effet, le cortex cingulaire entretient de fortes connexions avec les différentes régions corticales impliquées dans le contrôle moteur. Trois « aires motrices cingulaires » (CMA) ont même été mises en évidence chez le rat (une rostrale, une dorsale, une ventrale), qui sont connectées avec l'aire motrice supplémentaire, l'aire prémotrice et le cortex moteur primaire (Rushworth et al., 2004).

Ensuite, nos résultats sont concordants avec ceux de l'équipe de Wrigley, qui retrouvait elle aussi une atrophie du cortex cingulaire antérieur et préfrontal chez les blessés médullaires (Wrigley et al., 2009).

Atrophie du cortex insulaire ipsilésionnel:

Nous retrouvons finalement une atrophie du cortex insulaire ipsilésionnel qui n'était pas attendue, mais il n'est pas du tout certain que cette atrophie reflète un mécanisme de dégénérescence axonale. En effet, le cortex insulaire est situé à proximité des zones infarciées chez nos patients, et il est donc probable que son atrophie soit plutôt le signe d'une réorganisation locale périlésionnelle.

Caractère « cognitif » des cortex prémoteur, insulaire et cingulaire:

Il est important de noter que les cortex prémoteur, cingulaire, et insulaire atrophiés à trois mois sont des cortex associatifs ayant un rôle dans la cognition.

Le cortex prémoteur a historiquement un rôle dans la motricité, servant la réalisation de tâches motrices complexes, mais son rôle cognitif est maintenant bien connu. Il a été découvert grâce aux études d'électrophysiologie sur neurone unique, ayant pu démontrer son activité lors des activités de repérage spatial ou d'apprentissage associatif. C'est aussi à son niveau (aire F5) qu'ont été découverts il y a vingt ans les neurones miroirs chez le singe



## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

macaque rhésus, par l'équipe de Giacomo Rizzolatti (Rizzolatti et al., 1996). Il a été montré récemment chez l'homme que la présence de lésions focales du cortex prémoteur gauche augmentait le taux de fausses réponses au go-nogo (Picton et al., 2007), confirmant cette notion que le cortex prémoteur a un rôle cognitif.

Le cortex cingulaire a lui aussi un rôle cognitif majeur, et est impliqué dans les processus émotionnels, mnésiques et exécutifs.

Il reçoit des afférences du tronc cérébral, du thalamus, de l'hypothalamus, de l'hippocampe et des structures limbiques (Holroyd and Coles, 2002). L'aire de Brodmann 24 reçoit aussi d'importantes afférences du sillon temporal supérieur, de l'insula agranulaire, des cortex entorhinal et périrhinal, du cortex parahippocampique et du complexe subiculaire (Vogt and Pandya, 1987, Arikuni et al., 1994).

Il est aussi l'une des cibles corticales principales du système dopaminergique mésocortical, et des projections sérotoninergiques et noradrénergiques du noyau du raphé et du locus coeruleus.

Ce rôle cognitif des cortex atrophiés à trois mois a une grande importance clinique. Il laisse en effet penser que le pronostic des patients après un infarctus lacunaire touchant le faisceau pyramidal n'est pas seulement moteur, mais aussi probablement cognitif.

### *Absence d'atrophie du cortex moteur primaire ipsilésionnel:*

De façon inattendue, nous ne retrouvons pas d'atrophie du cortex moteur primaire, alors que cette localisation était celle pour laquelle les plus grandes modifications d'épaisseur étaient attendues. Plusieurs choses peuvent l'expliquer.

D'abord, le cortex moteur primaire est un cortex particulièrement fin, avec une épaisseur variant de 0.8 à 2 mm chez le sujet sain en utilisant notre méthode de mesure. Il est donc possible que la détection d'une atrophie corticale focale soit plus difficile dans cette région que sur d'autres localisations. A titre d'exemple, le cortex moteur primaire mesure en moyenne 1.17 mm d'épaisseur chez nos patients et le cortex temporal interne 3,42 mm, en utilisant notre méthode de mesure de l'épaisseur corticale. Les variations d'épaisseur retrouvées entre sujets sains et MCI sur le cortex temporal interne étaient de 0,2 mm soit de 6% (Querbes et al., 2009). La recherche d'une variation de 6% de l'épaisseur du cortex

## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

moteur primaire revient donc à rechercher une différence d'épaisseur de 0,07 mm environ qui est difficilement détectable par les méthodes actuelles.

Ensuite, il existait une certaine hétérogénéité des patients dans la localisation du déficit moteur. Certains présentaient une atteinte prédominant au membre inférieur, d'autres au membre supérieur ou une hémiparésie proportionnelle. En raison de l'organisation somatotopique des fibres du FCS et du cortex moteur primaire, il est probable que la dégénérescence rétrograde ne touche pas exactement les mêmes fibres chez chaque patient. Il est donc probable aussi que l'atrophie corticale focale ne concerne pas exactement la même zone du cortex moteur chez tous. Cette inhomogénéité entre les patients explique peut-être l'absence de différence significative à l'échelle du groupe sur le cortex moteur primaire.

Finalement, l'absence d'atrophie retrouvée sur le cortex moteur primaire est peut être liée au faible déficit moteur de nos patients. En effet, plusieurs éléments suggèrent que la dégénérescence rétrograde est corrélée au déficit moteur clinique. Or, l'atteinte clinique de nos patients était globalement légère, avec un score NIHSS initial moyen entre 3 et 4 et entre 0 et 1 à 3 mois et une récupération quasi complète à 3 mois.

### Corrélations de l'atrophie avec le déficit moteur:

Nous n'avons pas encore effectué d'analyse à la recherche d'une corrélation entre le déficit moteur et la survenue d'une atrophie corticale focale du cortex moteur. Ces analyses sont difficiles sous VBM, qui ne fournit pas de valeur chiffrée et quantifiable de l'atrophie mais quantifie une différence statistique deux groupes de patients, ici à la phase aigue puis à trois mois. Elles devaient être réalisées grâce aux résultats fournis par la méthode de l'épaisseur corticale, donnant une valeur chiffrée en millimètres d'épaisseur de chaque cortex, mais cette méthode ne retrouve pas de d'atrophie corticale focale chez les dix-neuf patients.

Il serait intéressant de pouvoir réaliser ces analyses car plusieurs éléments suggèrent actuellement une corrélation positive entre le déficit moteur clinique et la dégénérescence neuronale rétrograde.

Tout d'abord, une corrélation a déjà été démontrée entre l'atteinte clinique et la dégénérescence wallérienne antérograde. Cette corrélation a été démontrée dans plusieurs

## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

études, essentiellement après section médullaire et étude de la fraction d'anisotropie chez le rat et l'homme (Ford et al., 1994) ou dans le post-AVC (Thomalla et al., 2004). On peut donc penser que si cette association existe pour la dégénérescence antérograde, elle existe aussi pour la dégénérescence rétrograde.

Ensuite, certaines études visant à démontrer une atrophie corticale à distance n'ont pas retrouvé d'atrophie corticale chez les patients les moins déficitaires lors des études en sous-groupe alors qu'une atrophie était retrouvée chez les patients les plus lourds. Dans l'étude de Jindhara sur la dégénérescence transneuronale du système visuel, 7 patients avaient un déficit visuel sévère avec hémianopsie complète et 4 un déficit visuel plus modéré. Une atrophie rétinienne était retrouvée chez tous les patients hémianoptiques mais chez aucun des patients moins déficitaires (Jindhara et al., 2012).

De la même façon, sur trois études après section médullaire utilisant VBM, deux réalisées chez des patients parétiques après section incomplète ne trouvaient pas d'atrophie corticale (Crawley et al., 2004, Jurkiewicz et al., 2006), alors que la dernière réalisée chez des patients plégiques après section complète retrouvait une atrophie significative du cortex moteur (Wrigley et al., 2009).

Un dernier argument permettant de penser que l'atrophie du cortex moteur est plus importante en cas de déficit moteur lourd est apporté par une étude réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaque. Il y est montré que seuls les patients ayant un handicap lourd avec un score EDSS  $\leq 6$  présentent une atrophie du cortex moteur, alors que les atrophies frontale et temporale sont présentes quelque soit le score EDSS (Charil et al., 2006).

### Délai de 3 mois:

Cette étude est à notre connaissance la première à rapporter in vivo que la dégénérescence rétrograde chez l'homme est un phénomène très précoce s'installant dès 3 mois. Les précédentes études prospectives réalisées in vivo chez l'homme dans le cadre de la dégénérescence rétrograde ont en effet été réalisées à distance de la lésion.

Pour les études utilisant l'épaisseur corticale, l'étude de Duering chez les patients CADASIL a été réalisée à 1,5 ans de la lésion (Duering et al., 2012), l'étude de Yin chez les patients avec infarctus cérébral à 2 ans (Yin et al., 2013) et l'étude de Wrigley après section

## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

médullaire à 10 ans (Wrigley et al., 2009).

Pour les études utilisant la FA en DTI, la dégénérescence rétrograde n'a pu être mise en évidence qu'à partir d'un stade tardif vers 6 mois environ. Il est cependant possible que la diffusion semble artificiellement normale à la phase aiguë en raison d'une infiltration de cellules gliales contrebalançant la perte myélinique. Dans l'étude longitudinale de Guleria après section médullaire, la FA décroît progressivement entre 6 et 24 mois, suivie de la décroissance de la MD. L'étude de Thomalla retrouve des résultats similaires, avec une chute de FA assez tardive, devenant significative après 6 mois.

Sur le délai d'installation de la dégénérescence neuronale, il faut cependant noter que plusieurs études longitudinales ont déjà été réalisées chez l'homme, mais dans le cadre de la dégénérescence transneurone et pas rétrograde. Ces études montrent que si la dégénérescence neuronale s'installe précocement, il s'agit d'un phénomène se poursuivant pendant plusieurs mois.

Jindahra a par exemple étudié la cinétique de la dégénérescence transneurone dans le système visuel sur 11 patients atteints d'infarctus cérébral postérieur (Jindahra et al., 2012). Il a montré par mesures successives de l'épaisseur rétinienne entre 5 et 917 jours que l'atrophie s'installait de façon très lente, minime dans les 100 premiers jours, puis se poursuivant jusqu'à 900 jours (Annexe 6). La perte d'épaisseur corticale était ensuite linéaire sur les 3 ans de suivi, d'environ 4,4  $\mu\text{m}/\text{an}$ , même si elle suivait une pente différente selon chaque patient.

Une étude autre longitudinale réalisée chez 26 singes retrouve des résultats similaires, montrant que l'atrophie rétinienne s'installe sur les 4 premières années puis se stabilise (Cowey et al., 2011).

Nous avons pour cette étude volontairement fixé un délai court de 3 mois en se basant sur des études réalisées chez l'animal après section du FCS et étude anatomopathologique du cortex moteur. Ces études plus anciennes montrent une disparition de 50 % des cellules de Betz dès 2 mois chez le singe pour Holmes (Holmes., 1909), 15 jours chez le singe pour Levin (Levin., 1938), et 15 jours chez le hamster pour Kalil (Kalil., 1975). L'atrophie corticale est même décrite comme maximale à 15 jours, puis ne se majorant pas au cours du suivi à 1 an par Kalil. Une dernière étude récente réalisée chez l'animal en DTI après lésion spinale a aussi montré un délai d'installation précoce, retrouvant une baisse de la fraction

PARTIE EXPERIMENTALE:  
Discussion

d'anisotropie en amont de la lésion visible dès 15 jours, et restant globalement stable entre 2 et 8 semaines (Deo et al., 2008). C'est donc en se basant sur ces études animales d'anatomopathologie et de tractographie que le délai de 3 mois entre chaque IRM a été fixé, semblant suffisant pour que la dégénérescence neuronale rétrograde s'installe.

*Signification de l'atrophie corticale à l'échelle cellulaire :*

Au niveau microscopique, il est difficile de déterminer la traduction exacte de l'atrophie corticale que nous retrouvons à 3 mois. Il n'existe en effet pas de donnée histologique disponible chez l'homme et les données chez l'animal sont contradictoires. L'atrophie corticale pourrait en fait résulter de deux phénomènes: soit d'une atrophie des corps cellulaires, soit d'une véritable apoptose neuronale.

Certains auteurs rapportent une simple atrophie du corps cellulaire qui se mettrait en quelque sorte à l'état quiescent, sans modification du nombre de corps cellulaires dans M1 (Tower., 1940, Lassek., 1942, Wannier et al., 2005). D'autres montrent au contraire une diminution du nombre de corps cellulaires dans M1 plutôt en faveur d'une apoptose neuronale (Feringa and Vahlsing., 1985). Pernet et Hepp-Raymond rapportent par exemple une perte de près de 70% des cellules pyramidales controlésionnelles après section du FCS au niveau des pyramides bulbaires (Pernet and Hepp-Raymond., 1975). De façon plus récente, une perte de 40% des cellules pyramidales a été retrouvée chez le rat, après section du FCS (Hains et al., 2003). Certains auteurs rapportent à la fois une atrophie et une diminution de nombre des corps cellulaires (Ganchrow and Bernstein., 1985, Tetzlaff et al., 1994) ainsi que des modifications de la densité synaptique dans M1 (Kim et al ., 2006).

A l'heure actuelle, seules des études de marquage immunohistochimiques permettrait d'apporter une réponse à cette question, mais elles ne sont bien sûr pas envisageables chez l'homme in vivo.

Il est aussi difficile de savoir si l'atrophie corticale observée relève d'une dégénérescence rétrograde ou transneuronale. Nous cherchions à mettre en évidence dans cette étude une dégénérescence de type rétrograde, mais près de 20% des neurones constitutifs du cortex moteur sont en fait des interneurons, directement connectés aux neurones du faisceau corticospinal. Il donc est possible que l'atrophie corticale observée soit aussi en rapport avec l'atrophie de ces interneurons et donc à une dégénérescence plutôt de type transneuronale.

### **Hypertrophies focales :**

De façon inattendue, nous retrouvons à 3 mois une augmentation de volume de substance grise au niveau du noyau caudé ipsilésionnel, et des cortex insulaire et temporal controlésionnels.

Le noyau caudé, de même que les autres ganglions de la base, a un rôle dans le contrôle du mouvement. Il est relié au putamen par des fibres d'aspect strié, formant avec lui le striatum. Il est impliqué dans la programmation, l'exécution du mouvement (Marsden et al., 1982, Mink et al., 1996) et a aussi un rôle non moteur. Il reçoit des afférences des régions prémotrice, motrice supplémentaire et du cortex préfrontal dorsolatéral. L'information est ensuite relayée via le thalamus moteur vers le cortex préfrontal et prémoteur, notamment l'aire motrice supplémentaire (principalement par les afférences nigrales) (Temel et al., 2005, Grabli et al., 2004).

3 mois après une lésion des fibres de la motricité volontaire, nous retrouvons donc chez les patients une augmentation de volume d'une zone directement impliquée dans le contrôle de la motricité. Il s'agit peut-être d'une hypertrophie compensatrice en rapport avec une plasticité structurale post-AVC.

Une hypertrophie compensatrice dans les suites d'atteintes du FCS a déjà été décrite il y'a de nombreuses années par Déjerine, qui retrouvait en étude autopsique chez des patients avec hémiparésie congénitale une augmentation du nombre de fibres du FCS controlatéral. Il s'agissait là de modifications touchant la substance blanche.

L'existence de modifications de la substance grise après une lésion du FCS est de découverte plus récente. Des modifications structurelles cortex moteur ont été démontrées dans des modèles animaux de section médullaire (Ramu et al., 2007) ou dans le post-AVC chez le rat (Jones et al., 1999). Chez l'homme, deux études ont démontré in vivo une augmentation d'épaisseur corticale post AVC (Schaechter et al., 2006, Gauthier et al., 20012).

Quelques éléments indiquent que ces modifications anatomiques pourraient relever d'un mécanisme compensateur de plasticité cérébrale.

D'abord, cette « hypertrophie de substance grise » dans le post AVC est favorisée par la rééducation versus sujets contrôles (Gauthier et al., 2008).

Ensuite, les modifications anatomiques que sont l'atrophie ou l'hypertrophie corticales vont de paire avec des modifications fonctionnelles en imagerie et en exploration

électrophysiologique (Schaechter et al., 2006, Mikulis et al., 2002, Lacourse et al., 1999).

A l'échelle microscopique, l'augmentation de volume de substance grise dans le post-AVC est possiblement liée à une croissance neuronale aussi appelée « sprouting ». Ce sprouting a été démontré au niveau de l'axone par certaines études quelques semaines après une lésion médullaire (Hill et al. 2001, Weidner et al., 2001), mais aussi au niveau des corps cellulaires de neurones (Hinman et al., 2013, Carmicheal et al., 2006).

### **Limites :**

Plusieurs critiques peuvent-être faites sur le plan méthodologique :

Nous n'avons pas inclus de sujet contrôle dans cette étude longitudinale, et avons comparé le groupe de patient à lui même à deux temps différents. Ceci ne constitue cependant pas un réel biais car la bonne reproductibilité de la mesure permettait de s'assurer que l'absence de différence d'épaisseur corticale entre J0-J10 et trois mois n'était pas liée à l'acquisition des images IRM.

Nous n'avons ensuite pas contrôlé l'état d'hydratation des patients, bien qu'il ait été montré que cet état d'hydratation pouvait faire varier l'épaisseur corticale (Streitbürger et al., 2012). Il aurait été souhaitable de contrôler ce facteur hydratation ce qui revenait en pratique à réaliser les IRM à heure fixe dans la journée et à proscrire l'introduction de traitements diurétiques entre l'infarctus cérébral et le contrôle à 3 mois. Ceci était difficilement réalisable compte tenu des contraintes horaires des plages d'IRM, mais aussi du profil clinique des patients qui présentaient souvent une hypertension artérielle mal contrôlée par IEC et bêtabloquants. Un traitement diurétique a été introduit chez 3 patients sur les 21 entre J0-J10 et 3 mois.

### **Perspectives:**

Les résultats présentés ici sont ceux des 19 patients revenus à 3 mois et non des 21 patients inclus. Il faut donc avant de conclure définitivement retraiter les données avec les deux derniers patients n'ayant pas encore bénéficié de l'IRM à 3 mois.

Afin d'avoir une cinétique d'installation de l'atrophie, il serait ensuite intéressant de pouvoir prolonger l'étude en réalisant une nouvelle IRM à six mois puis un an par exemple. Ceci permettrait de plus de rechercher une atteinte du cortex moteur primaire ipsilésionnel qui survient peut-être de façon plus tardive que celle du cortex prémoteur.

## PARTIE EXPERIMENTALE: Discussion

La réalisation d'analyses complémentaires afin de corrélérer le degré d'atrophie corticale au déficit moteur à la fois initial et résiduel à trois mois est nécessaire.

Finalement, il paraît indispensable d'utiliser l'imagerie de tenseur de diffusion ou DTI et de réaliser des analyses complémentaires en ciblant plus spécifiquement l'atteinte axonale des fibres du FCS en amont de la lésion. Deux éléments devraient être déterminés afin de rechercher des altérations de la microstructure des axones du FCS : la FA ou la MD sur le cerveau entier (Pierpaoli et al., 1993), et le trajet exact des fibres du FCS par tractographie (Zarei., 2007). Actuellement, trois études ont déjà retrouvé des modifications de FA et MD du FCS chez les blessés médullaires en amont de la lésion, mais une seule a été réalisée dans le cadre de lésions cérébrales sous-corticales du FCS. Par ailleurs, les études réalisées chez les blessés médullaires ont été réalisées à la phase chronique (environ 10 ans après la lésion) et ne fournissent donc pas d'information sur le délai d'installation des modifications micro structurelles en DTI. La réalisation de ces analyses complémentaires chez les patients inclus est actuellement en cours.



**Conclusion:**

Cette étude démontre qu'une atrophie du cortex prémoteur s'installe dès trois mois après un infarctus cérébral touchant le faisceau pyramidal. Elle confirme donc l'existence d'une dégénérescence axonale rétrograde chez l'homme, dont le caractère aussi précoce n'avait jamais été démontré auparavant.

Il est possible que cette dégénérescence rétrograde avec atteinte du corps cellulaire du neurone favorise les séquelles fixées après les infarctus cérébraux sous-corticaux. Par ailleurs, les cortex prémoteur et cingulaire atrophiés chez nos patients ont un rôle dans la cognition, laissant à penser que l'enjeu clinique à long terme après un infarctus lacunaire est cognitif autant que moteur.

Au delà du domaine de la neurologie vasculaire, les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à l'ensemble des maladies touchant la substance blanche. Ils apportent en effet des arguments pour penser que l'atteinte corticale dans les leucoencéphalopathies est mixte: directe par microlésions corticales vasculaires ou inflammatoires, et indirecte par le biais d'une dégénérescence axonale rétrograde.

Finalement, nous observons en parallèle de la dégénérescence du faisceau pyramidal une hypertrophie du noyau caudé ipsilésionnel compensatrice à trois mois. Cette hypertrophie correspond peut-être à un phénomène de plasticité neuronale dont le mécanisme à l'échelle cellulaire reste inconnu. La poursuite des recherches dans le domaine de la dégénérescence neuronale est donc un enjeu important des prochaines années, car la prévention de l'apoptose neuronale et la promotion de la plasticité cérébrale pourraient favoriser la récupération post-AVC.

## BIBLIOGRAPHIE

- Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis, A. L. (1974). Thesubcortical dementia'of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 37(2), 121-130.
- Arauz, A., Murillo, L., Cantú, C., Barinagarrementeria, F., & Higuera, J. (2003). Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*, 34(10), 2453-2458.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821.
- Atwood, L. D., Wolf, P. A., Heard-Costa, N. L., Massaro, J. M., Beiser, A., D'Agostino, R. B., & DeCarli, C. (2004). Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke*, 35(7), 1609-1613.
- Bailey, E. L., Smith, C., Sudlow, C. L., & Wardlaw, J. M. (2012). Pathology of lacunar ischemic stroke in humans—a systematic review. *Brain Pathology*, 22(5), 583-591.
- Balk, L. J., Twisk, J. W. R., Steenwijk, M. D., Daams, M., Tewarie, P., Killestein, J., ... & Petzold, A. (2014). A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.
- Barkhof, F., & Scheltens, P. (2002). Imaging of white matter lesions. *Cerebrovascular Diseases*, 13(Suppl. 2), 21-30.
- Benedict, R. H., Carone, D. A., & Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 14(s3), 36S-45S.
- Betz, K. (1874). Anatomischer Nachweis zweier Gehirnzentra. *Zentralbl Med Wiss*, 12, 578-580, 595-599
- Biega, T. J., Lonser, R. R., & Butman, J. A. (2006). Differential cortical thickness across the central sulcus: a method for identifying the central sulcus in the presence of mass effect and vasogenic edema. *American journal of neuroradiology*, 27(7), 1450-1453.
- Bookstein, F. L. (2001). “Voxel-based morphometry” should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 14(6), 1454-1462.
- Brodal, A., & Walberg, F. (1952). Ascending fibers in pyramidal tract of cat. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, 68(6), 755-775.
- Carmichael, S. T. (2006). Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Annals of Neurology*, 59(5), 735-742.
- Charil, A., Dagher, A., Lerch, J. P., Zijdenbos, A. P., Worsley, K. J., & Evans, A. C. (2007). Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage*, 34(2), 509-517.
- Cho, S., Jones, D., Reddick, W. E., Ogg, R. J., & Steen, R. G. (1997). Establishing norms for age-related changes in proton T1 of human brain tissue in vivo. *Magnetic resonance imaging*, 15(10), 1133-1143.
- Choroschko, D. (1909). Sekundäre Degenerationen in aufsteigender Richtung bei Rückenmarksverletzungen. *European Neurology*, 26(6), 534-545.
- Clarkson, M. J., Cardoso, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Leung, K. K., Rohrer, J. D., & Ourselin, S. (2011). A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*, 57(3), 856-865.
- Cohen-Adad, J., Polimeni, J. R., Helmer, K. G., Benner, T., McNab, J. A., Wald, L. L., & Mainero, C. (2012). T2\* mapping and B0 orientation-dependence at 7T reveal cyto-and myeloarchitecture organization of the human cortex. *Neuroimage*, 60(2), 1006-1014.
- Cordonnier, C., Salman, R. A. S., & Wardlaw, J. (2007). Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*, 130(8), 1988-2003.
- Cowey, A., Alexander, I., & Stoerig, P. (2011). Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells and optic tract in hemianopic monkeys and humans. *Brain*, 134(7), 2149-2157.
- Crawley, A. P., Jurkiewicz, M. T., Yim, A., Heyn, S., Verrier, M. C., Fehlings, M. G., & Mikulis, D. J. (2004). Absence of localized grey matter volume changes in the motor cortex following spinal cord injury. *Brain research*, 1028(1),

19-25.

Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.

Davatzikos, C. (2004). Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*, *23*(1), 17-20.

De Guio, F., Reyes, S., Vignaud, A., Duering, M., Ropele, S., Duchesnay, E., & Jouvent, E. (2014). In Vivo High-Resolution 7 Tesla MRI Shows Early and Diffuse Cortical Alterations in CADASIL. *PLoS one*, *9*(8), e106311.

Dejerine, J., Sottas, J. (1896). *Arch. Physiol. norm. path.*, ser. 5, 8, 126

Deo, A. A., Grill, R. J., Hasan, K. M., & Narayana, P. A. (2006). In vivo serial diffusion tensor imaging of experimental spinal cord injury. *Journal of neuroscience research*, *83*(5), 801-810.

Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Leuchter, R. H. V., Sizonenko, S. V., ... & Hüppi, P. S. (2008). Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cerebral Cortex*, *18*(6), 1444-1454.

Duering, M., Righart, R., Csanadi, E., Jouvent, E., Hervé, D., Chabriat, H., & Dichgans, M. (2012). Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*, *79*(20), 2025-2028.

Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of neuroscience*, *11*(3), 667-689.

Englund, E. (2002). Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Diseases*, *13*(Suppl. 2), 11-15.

Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993, November). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record.* (pp. 1813-1817). IEEE.

Feringa, E. R., Lee, G. W., & Vahlsing, H. L. (1985). Cell death in Clarke's column after spinal cord transection. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *44*(2), 156-164.

Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping*, *8*(4), 272-284.

Fisher CM (1969). The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* *12*, 1-15

Ford, J. C., Hackney, D. B., Alsop, D. C., Jara, H., Joseph, P. M., Hand, C. M., & Black, P. (1994). MRI characterization of diffusion coefficients in a rat spinal cord injury model. *Magnetic resonance in medicine*, *31*(5), 488-494.

Gabilondo, I., Martínez-Lapiscina, E. H., Martínez-Heras, E., Fraga-Pumar, E., Llufríu, S., Ortiz, S., & Villoslada, P. (2014). Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, *75*(1), 98-107.

Ganchrow, D., & Bernstein, J. J. (1985). Thoracic dorsal funicular lesions affect the bouton patterns on, and diameters of, layer VB pyramidal cell somata in rat hindlimb cortex. *Journal of neuroscience research*, *14*(1), 71-81.

Gauthier, L. V., Taub, E., Mark, V. W., Barghi, A., & Uswatte, G. (2012). Atrophy of spared gray matter tissue predicts poorer motor recovery and rehabilitation response in chronic stroke. *Stroke*, *43*(2), 453-457.

Gauthier, L. V., Taub, E., Perkins, C., Ortmann, M., Mark, V. W., & Uswatte, G. (2008). Remodeling the brain plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*, *39*(5), 1520-1525.

Giroud, M., Milan, C., Beuriat, P., Gras, P., Essayagh, E., Arveux, P., & Dumas, R. (1991). Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischaemic attacks. The Stroke Registry of Dijon: 1985-1989. *International journal of epidemiology*, *20*(4), 892-899.

Gold, G., Kovari, E., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2007). Sorting out the clinical consequences of ischemic lesions in brain aging: a clinicopathological approach. *Journal of the neurological sciences*, *257*(1), 17-22.

Gouw, A. A., Seewann, A., Vrenken, H., Van Der Flier, W. M., Rozemuller, J. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. G. (2008). Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology. *Brain*, *131*(12), 3286-3298.

Gouw, A. A., van der Flier, W. M., Pantoni, L., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L. O., & Barkhof, F. (2008). On

the etiology of incident brain lacunes longitudinal observations from the LADIS study. *Stroke*, 39(11), 3083-3085.

Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E. C., Agid, Y., Féger, J., François, C., & Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*, 127(9), 2039-2054.

Guleria, S., Gupta, R. K., Saksena, S., Chandra, A., Srivastava, R. N., Husain, M., & Narayana, P. A. (2008). Retrograde Wallerian degeneration of cranial corticospinal tracts in cervical spinal cord injury patients using diffusion tensor imaging. *Journal of neuroscience research*, 86(10), 2271-2280.

Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, 44(1), 21-23.

Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., & Trouillas, P. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*, 352(9136), 1245-1251.

Hains, B. C., Black, J. A., & Waxman, S. G. (2003). Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury. *Journal of Comparative Neurology*, 462(3), 328-341.

Hill, C. E., Beattie, M. S., & Bresnahan, J. C. (2001). Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat. *Experimental neurology*, 171(1), 153-169.

Hinds, O., Polimeni, J. R., Rajendran, N., Balasubramanian, M., Wald, L. L., Augustinack, J. C., & Schwartz, E. L. (2008). The intrinsic shape of human and macaque primary visual cortex. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2586-2595.

Hinman, J. D., Rasband, M. N., & Carmichael, S. T. (2013). Remodeling of the axon initial segment after focal cortical and white matter stroke. *Stroke*, 44(1), 182-189.

Holmes, G., & May, W. P. (1909). On the Exact Origin of the Pyramidal Tracts in Man and other Mammals. *Brain*, 32(1), 1-43.

Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48(2), 371-380.

Jeerakathil, T., Wolf, P. A., Beiser, A., Hald, J. K., Au, R., Kase, C. S., & DeCarli, C. (2004). Cerebral microbleeds prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the framingham study. *Stroke*, 35(8), 1831-1835.

Jindahra, P., Petrie, A., & Plant, G. T. (2009). Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*, 132(3), 628-634.

Jindahra, P., Petrie, A., & Plant, G. T. (2012). The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. *Brain*, 135(2), 534-541.

Jokinen, H., Gouw, A. A., Madureira, S., Ylikoski, R., Van Straaten, E. C. W., Van Der Flier, W. M., ... & Erkinjuntti, T. (2011). Incident lacunes influence cognitive decline The LADIS study. *Neurology*, 76(22), 1872-1878.

Jones, S. E., Buchbinder, B. R., & Aharon, I. (2000). Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Human brain mapping*, 11(1), 12-32.

Jones, T. A., Chu, C. J., Grande, L. A., & Gregory, A. D. (1999). Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *The journal of neuroscience*, 19(22), 10153-10163.

Jouvent, E., Mangin, J. F., Duchesnay, E., Porcher, R., Düring, M., Mewald, Y., & Chabriat, H. (2012). Longitudinal changes of cortical morphology in CADASIL. *Neurobiology of aging*, 33(5), 1002-e29.

Jouvent, E., Poupon, C., Gray, F., Paquet, C., Mangin, J. F., Le Bihan, D., & Chabriat, H. (2011). Intracortical Infarcts in Small Vessel Disease A Combined 7-T Postmortem MRI and Neuropathological Case Study in Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke*, 42(3), e27-e30.

Jurkiewicz, M. T., Crawley, A. P., Verrier, M. C., Fehlings, M. G., & Mikulis, D. J. (2006). Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 66(5), 762-764.

Kalil, K., & Schneider, G. E. (1975). Retrograde cortical and axonal changes following lesions of the pyramidal tract. *Brain research*, 89(1), 15-27.

Kim, B. G., Dai, H. N., McAtee, M., Vicini, S., & Bregman, B. S. (2006). Remodeling of synaptic structures in the motor cortex following spinal cord injury. *Experimental neurology*, 198(2), 401-415.

- Kuhn, M. J., Mikulis, D. J., Ayoub, D. M., Kosofsky, B. E., Davis, K. R., & Taveras, J. M. (1989). Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology*, *172*(1), 179-182.
- Lacourse, M. G., Cohen, M. J., Lawrence, K. E., & Romero, D. H. (1999). Cortical potentials during imagined movements in individuals with chronic spinal cord injuries. *Behavioural brain research*, *104*(1), 73-88.
- Lassek, A. M. (1942). The pyramidal tract: A study of retrograde degeneration in the monkey. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *48*(4), 561-567.
- Lawrence, A. J., Patel, B., Morris, R. G., MacKinnon, A. D., Rich, P. M., Barrick, T. R., & Markus, H. S. (2013). Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) study. *PloS one*, *8*(4), e61014.
- Lee, S. H., Bae, H. J., Ko, S. B., Kim, H., Yoon, B. W., & Roh, J. K. (2004). Comparative analysis of the spatial distribution and severity of cerebral microbleeds and old lacunes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(3), 423-427.
- Lerch, J. P., & Evans, A. C. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*, *24*(1), 163-173.
- Liem, M. K., Oberstein, S. A. L., Versluis, M. J., Maat-Schieman, M. L., Haan, J., Webb, A. G., & van der Grond, J. (2012). 7 T MRI reveals diffuse iron deposition in putamen and caudate nucleus in CADASIL. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(12), 1180-1185.
- Lüsebrink, F., Wollrab, A., & Speck, O. (2013). Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3T and 7T MRI data. *Neuroimage*, *70*, 122-131.
- Lyden, P., Brott, T., Tilley, B., Welch, K. M., Mascha, E. J., Levine, S., & Marler, J. (1994). Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, *25*(11), 2220-2226.
- Marsden, C. D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*.
- Mikulis, D. J., Jurkiewicz, M. T., McIlroy, W. E., Staines, W. R., Rickards, L., Kalsi-Ryan, S., & Verrier, M. C. (2002). Adaptation in the motor cortex following cervical spinal cord injury. *Neurology*, *58*(5), 794-801.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology*, *50*(4), 381-425.
- Molko, N., Pappata, S., Mangin, J. F., Poupon, C., Vahedi, K., Jobert, A., ... & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging study of subcortical gray matter in CADASIL. *Stroke*, *32*(9), 2049-2054.
- Narr, K. L., Bilder, R. M., Toga, A. W., Woods, R. P., Rex, D. E., Szeszko, P. R., & Thompson, P. M. (2005). Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *15*(6), 708-719.
- Nathan, P. W., & Smith, M. C. (1955). Spino-cortical fibres in man. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *18*(3), 181.
- Nitkunan, A., Lanfranconi, S., Charlton, R. A., Barrick, T. R., & Markus, H. S. (2011). Brain Atrophy and Cerebral Small Vessel Disease A Prospective Follow-Up Study. *Stroke*, *42*(1), 133-138.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*, *2*(2), 89-98.
- O'sullivan, M., Morris, R. G., Huckstep, B., Jones, D. K., Williams, S. C. R., & Markus, H. S. (2004). Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(3), 441-447.
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, *9*(7), 689-701.
- Park, H. Y. L., Park, Y. G., Cho, A., & Park, C. K. (2013). Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology*, *120*(6), 1292-1299.
- Pernet, U., & Hepp-Reymond, M. C. (1975). Retrograde degeneration der Pyramidenbahnzellen im motorischen kortex beim affen (*Macaca fascicularis*). *Cells Tissues Organs*, *91*(4), 552-561.

- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2007). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cerebral Cortex*, *17*(4), 826-838.
- Pierpaoli, C., Jezzard, P., Bassler, P. J., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, *201*(3), 637-648.
- Pollock, H., Hutchings, M., Weller, R. O., & Zhang, E. T. (1997). Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *Journal of anatomy*, *191*(03), 337-346.
- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, *128*(9), 2034-2041.
- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J. A., Démonet, J. F., Duret, V., & Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, *132*(8), 2036-2047.
- Rajapakse, A., Rajapakse, S., & Sharma, J. C. (2011). Is investigating for carotid artery disease warranted in non-cortical lacunar infarction?. *Stroke*, *42*(1), 217-220.
- Ramu, J., Bockhorst, K. H., Grill, R. J., Mogatadakala, K. V., & Narayana, P. A. (2007). Cortical reorganization in NT3-treated experimental spinal cord injury: Functional magnetic resonance imaging. *Experimental neurology*, *204*(1), 58-65.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research*, *3*(2), 131-141.
- Roman, G. C. (2002). On the history of lacunes, etat crible, and the white matter lesions of vascular dementia. *Cerebrovascular Diseases*, *13*(Suppl. 2), 1-6.
- Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *The Lancet Neurology*, *1*(7), 426-436.
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., & Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, *131*(4), 1057-1068.
- Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, *8*(9), 410-417.
- Sachdev, P. S., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., & Koschera, A. (2004). Progression of cognitive impairment in stroke patients. *Neurology*, *63*(9), 1618-1623.
- Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schönfeld, M. A., Busa, E., & Dale, A. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*, *126*(8), 1734-1744.
- Sawlani, V., Gupta, R. K., Singh, M. K., & Kohli, A. (1997). MRI demonstration of Wallerian degeneration in various intracranial lesions and its clinical implications. *Journal of the neurological sciences*, *146*(2), 103-108.
- Schaechter, J. D., Moore, C. I., Connell, B. D., Rosen, B. R., & Dijkhuizen, R. M. (2006). Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain*, *129*(10), 2722-2733.
- Schmidt, R., Berghold, A., Jokinen, H., Gouw, A. A., van der Flier, W. M., Barkhof, F., & Erkinjuntti, T. (2012). White matter lesion progression in LADIS frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*, *43*(10), 2643-2647.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., ... & azekas, F. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Annals of neurology*, *58*(4), 610-616.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., ... & Fazekas, F. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Annals of neurology*, *58*(4), 610-616.
- Shereen, A., Nemkul, N., Yang, D., Adhami, F., Dunn, R. S., Hazen, M. L., & Kuan, C. Y. (2010). Ex vivo diffusion tensor imaging and neuropathological correlation in a murine model of hypoxia-ischemia-induced thrombotic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *31*(4), 1155-1169.
- Sjöbeck, M., Haglund, M., & Englund, E. (2006). White matter mapping in Alzheimer's disease: a neuropathological

study. *Neurobiology of aging*, 27(5), 673-680.

Smith, E. E., Schneider, J. A., Wardlaw, J. M., & Greenberg, S. M. (2012). Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *The Lancet Neurology*, 11(3), 272-282.

Söderlund, H., Nyberg, L., Adolfsson, R., Nilsson, L. G., & Launer, L. J. (2003). High prevalence of white matter hyperintensities in normal aging: relation to blood pressure and cognition. *Cortex*, 39(4), 1093-1105.

Sonnen, J. A., Larson, E. B., Crane, P. K., Haneuse, S., Li, G., Schellenberg, G. D., & Montine, T. J. (2007). Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Annals of neurology*, 62(4), 406-413.

Streitbürger, D. P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L., & Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. *PloS one*, 7(8), e44195.

Swartz, R. H., Stuss, D. T., Gao, F., & Black, S. E. (2008). Independent cognitive effects of atrophy and diffuse subcortical and thalamico-cortical cerebrovascular disease in dementia. *Stroke*, 39(3), 822-830.

Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology*, 76(6), 393-413.

Tetzlaff, W., Kobayashi, N. R., Giehl, K. M. G., Tsui, B. J., Cassar, S. A., & Bedard, A. M. (1994). Response of rubrospinal and corticospinal neurons to injury and neurotrophins. *Progress in brain research*, 103, 271-286.

Thomalla, G., Glauche, V., Koch, M. A., Beaulieu, C., Weiller, C., & Röther, J. (2004). Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*, 22(4), 1767-1774.

Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of the neurological sciences*, 11(3), 205-242.

Tower, S. S. (1940). Pyramidal lesion in the monkey. *Brain*, 63(1), 36-90.

Van Buren, J. M. (1963). Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 26(5), 402.

van der Flier, W. M., van Straaten, E. C., Barkhof, F., Verdelho, A., Madureira, S., Pantoni, L., ... & Scheltens, P. (2005). Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly the LADIS study. *Stroke*, 36(10), 2116-2120.

Van Essen, D. C. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *NATURE-LONDON*, 313-318.

Van Gehuchten, A. (1906). *Anatomie du système nerveux de l'homme*. Librairie Universitaire, A. Uystpruyt-Dieudonné.

Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & Van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607.

Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*, 348(13), 1215-1222.

Viswanathan, A., & Chabriat, H. (2006). Cerebral microhemorrhage. *Stroke*, 37(2), 550-555.

Viswanathan, A., Gray, F., Boussier, M. G., Baudrimont, M., & Chabriat, H. (2006). Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. *Stroke*, 37(11), 2690-2695.

Waller, A. (1850). Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., Ser. B Biol. Sci.* 140, 423-429

Wannier, T., Schmidlin, E., Bloch, J., & Rouiller, E. M. (2005). A unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in primate does not lead to measurable cell loss in motor cortex. *Journal of neurotrauma*, 22(6), 703-717.

Wannier, T., Schmidlin, E., Bloch, J., & Rouiller, E. M. (2005). A unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in primate does not lead to measurable cell loss in motor cortex. *Journal of neurotrauma*, 22(6), 703-717.

Weidner, N., Ner, A., Salimi, N., & Tuszynski, M. H. (2001). Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3513-3518.

Wrigley, P. J., Gustin, S. M., Macey, P. M., Nash, P. G., Gandevia, S. C., Macefield, V. G., & Henderson, L. A. (2009).

Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cerebral Cortex*, 19(1), 224-232.

Yin, D., Yan, X., Fan, M., Hu, Y., Men, W., Sun, L., & Song, F. (2013). Secondary degeneration detected by combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics in subcortical strokes with different outcomes in hand function. *American Journal of Neuroradiology*, 34(7), 1341-1347.

Zarei, M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., & Matthews, P. M. (2007). Two-dimensional population map of cortical connections in the human internal capsule. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(1), 48-54.

Zhou, A., & Jia, J. (2009). Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 898-905.



## ANNEXES

Annexe 1: Les 48 Aires de Brodmann de l'hémisphère gauche

Annexe 2: Score NIHSS

Annexe 3: Score de Rankin

Annexe 4: Outils du testing moteur analytique

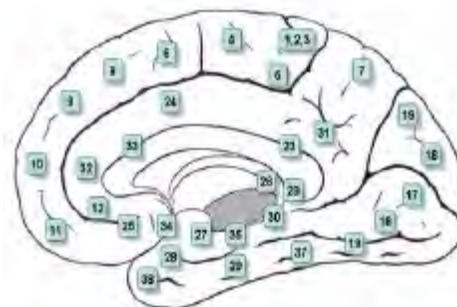
Annexe 5: Volumes de substance grise (SG), substance blanche (SB), liquide céphalo-rachidien (LCR) et cérébral total en litres à J0 et 3 mois (3M)

Annexe 6 : Résultats pour le critère de jugement principal par VBM

Annexe 7: Cinétique de la dégénérescence transneuronale

### **Annexe 1: Les 48 Aires de Brodmann de l'hémisphère gauche.**

A gauche: surface externe du cortex. A droite: coupe sagittale.



- |                                    |                                     |                               |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| - 1, 2, 3: Somatosensoriel         | - 23: Cingulaire postérieur ventral | - 37: Fusiforme               |
| - 4: Moteur primaire               | - 24: Cingulaire antérieur ventral  | - 38: Temporal                |
| - 5, 7: Somatosensoriel associatif | - 25: Cingulaire septal             | - 39: Angulaire               |
| - 6: Prémoteur                     | - 26: Ectosplénial                  | - 40: Supramarginal           |
| - 8 : Oculomoteur                  | - 27: Piriforme                     | - 41: Auditif primaire        |
| - 9: Préfrontal dorsolatéral       | - 28: Entorhinal postérieur         | - 42: Auditif secondaire      |
| - 10: Préfrontal antérieur         | - 29: Cingulaire retrosplénial      | - 43: Gustatif                |
| - 11: Orbitofrontal                | - 30: Cingulaire retrolimbique      | - 44: Pars operculis          |
| - 17: Visuel primaire              | - 31: Cingulaire postérieur dorsal  | - 45: Pars triangulaire       |
| - 18: Visuel secondaire            | - 32: Cingulaire antérieur dorsal   | - 46: Préfrontal dorsolatéral |
| - 19: Visuel associatif            | - 33: Prégenual                     | - 47: Préfrontal inférieur    |
| - 20: Temporal inférieur           | - 34: Entorhinal antérieur          | - 48: Hippocampe              |
| - 21: Temporal moyen               | - 35: Perirhinal                    |                               |
| - 22: Temporal supérieur           | - 36: Ectorhinal                    |                               |

---

**L'ATROPHIE CORTICALE FOCALE COMME MARQUEUR  
DE LA DEGENERESCENCE RETROGRADE DU FAISCEAU PYRAMIDAL:  
ETUDE LONGITUDINALE CHEZ 21 PATIENTS**

---

**Introduction:** La maladie des petites artères cérébrales liée à l'athérosclérose est classiquement responsable de lésions parenchymateuses sous-corticales. Elle est aussi associée à une atrophie corticale pure, survenant à distance des lésions sous corticales, dont la physiopathologie n'est actuellement pas élucidée.

La dégénérescence rétrograde des neurones du système nerveux central est un mécanisme possible de cette atteinte corticale. Afin de démontrer l'existence d'une dégénérescence axonale rétrograde in vivo chez l'homme, nous avons recherché par IRM l'installation une atrophie du cortex moteur à 3 mois d'un infarctus lacunaire profond lésant le faisceau corticospinal.

**Méthode:** Entre Novembre 2013 et Juin 2014, les patients consécutifs admis dans service de Neurovasculaire (CHU Purpan, Toulouse) pour un infarctus cérébral sous-cortical touchant le faisceau pyramidal et ayant un score NIHSS  $\geq 2$  ont été inclus.

Ils ont bénéficié d'un examen clinique ainsi que d'une IRM cérébrale à la phase aiguë, puis à 3 mois de l'infarctus. L'épaisseur et le volume du cortex ont été évalués à chaque temps par deux méthodes : la mesure de l'épaisseur corticale et Voxel-Based Morphometry (VBM).

**Résultats:** 21 patients ont été inclus ( $70 \pm 10$  ans). Le score NIHSS moyen était à  $3 \pm 1.58$  à J0 et à  $0.22 \pm 0.55$  à 3 mois ; le score de Rankin moyen était à  $2 \pm 1.22$  à J0 et à  $1 \pm 0.55$  à 3 mois.

L'étude par VBM montrait une atrophie significative des cortex prémoteur, cingulaire, et insulaire ipsilatéraux à 3 mois. Elle montrait aussi une hypertrophie du noyau caudé ipsilatéral.

**Discussion:** Nos résultats confirment l'existence d'une dégénérescence rétrograde du FCS chez l'homme, et montrent pour la première fois qu'elle apparaît dès 3 mois. La prévention de cette dégénérescence neuronale secondaire est un enjeu des prochaines années car elle pourrait permettre une meilleure récupération fonctionnelle dans le post-AVC.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que l'atrophie corticale associée aux maladies de la substance blanche sous-corticale est en partie au moins secondaire à une dégénérescence neuronale rétrograde.

---

TITRE EN ANGLAIS : Focal cortical atrophy of motor cortex revealing retrograde degeneration of the pyramidal tract : a longitudinal study in 21 patients.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Neurologie

---

MOTS-CLES : Retrograde neuronal degeneration, Cortical atrophy, Cortical thickness, Small vessel disease, Lacunar infarcts, Pyramidal tract, Corticospinal tract.

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Professeur François CHOLLET