

APPORT DES MÉTHODES DE DISCONNECTIVITÉ POUR LA PRÉDICTION DU PRONOSTIC POST INFARCTUS CÉRÉBRAL

RELEVANCE OF DISCONNECTOME APPROACHES FOR PROGNOSTICATION FOLLOWING ISCHEMIC CEREBRAL INFARCT

Etablissement **Université de Bordeaux**
École doctorale **Sciences de la Vie et de la Santé**
Spécialité **Neurosciences**
Unité de recherche **Neurocentre Magendie**
Encadrement de la thèse **Thomas TOURDIAS**

Financement

du 01-09-2022 au 01-09-2025 origine **Idex Université de Bordeaux** Employeur **Université de Bordeaux**

Début de la thèse le **1 octobre 2022**

Mots clés - Keywords

Imagerie par résonance magnétique, Accident vasculaire cérébral
Magnetic resonance imaging , Stroke

Description de la problématique de recherche - Project description

Les infarctus cérébraux sont la première cause de handicap acquis chez l'adulte avec un poids sociétale majeur. La capacité à prédire rapidement l'évolution de ces patients peut aider à guider de nouvelles stratégies thérapeutiques. Au-delà de la lésion locale induite par l'infarctus lui-même, la déconnexion de régions distantes par l'infarctus impacte probablement le devenir. Néanmoins, il n'y a pas d'outils prédictifs qui utilisent ces informations de déconnexion. Dans ce projet de thèse nous testerons 2 approches innovantes (i) l'approche disconnectome qui consiste à estimer indirectement les effets d'une lésion focale sur les régions cérébrales distantes, (ii) l'approche via la quantification du fer en IRM qui s'accumule dans les régions déconnectées par une lésion focale.

Notre objectif général sera de prédire de façon exacte l'évolution clinique des patients victimes d'un infarctus cérébral (handicap fonctionnel et cognitif) grâce à ces méthodes de quantification de la sévérité des déconnexions.

Nous utiliserons plusieurs bases de données déjà collectées et disponibles. Nous utiliserons notamment une base locale (~500 patients) dans laquelle les patients victimes d'infarctus ont été explorés en IRM puis suivis jusqu'à 1 an avec une batterie détaillée de scores fonctionnels et cognitifs. Nous utiliserons aussi une cohorte nationale issue de patients pris en charge dans le soin courant (~4000 patients) pour lesquels une IRM initiale et un score clinique fonctionnel à 3 mois sont disponibles. Nous utiliserons un premier échantillon de ces bases de données (jeu d'entraînement) pour associer la sévérité de la déconnexion estimée indirectement (<http://www.bcblab.com/BCB/Disconnectome.html>) avec le devenir clinique. Grâce à ces approches nous dériverons des cartes d'associations entre déconnexion et clinique appelées « morphospaces » (cognitif et fonctionnel). Nous testerons la capacité de ces cartes à améliorer la prédiction sur un second échantillon indépendant de patients (jeu de validation). Nous comparerons cette approche avec celle qui consiste à quantifier la déconnexion à travers les mesures de fer (basées sur le R2* issu de l'IRM) qui s'accumule dans les régions déconnectées. Pour finir, nous exploiterons les données d'une nouvelle étude clinique en cours dans laquelle les

patients sont traités par un neuroprotecteur visant à éviter la neurodégénérescence des régions déconnectées. Nous utiliserons les outils développés au-dessus pour estimer l'évolution naturelle de ces patients sans le traitement que nous comparerons avec l'évolution observée sous le traitement neuroprotecteur.

Stroke is the first cause of acquired handicap in adults with enormous burdens for society. Rapid prediction of capacity to recover can guide therapeutic strategies and inform on new therapeutic targets. More than solely the infarct itself, disruption of networks and disconnection of remote areas are likely to play a significant role in the outcome. However, a predictive tool based on the connectivity - disconnectivity is still lacking. In this project, we will combine two innovative approaches: (i) the disconnectome that indirectly estimates the remote effect of a focal lesion (ii) the capacity to quantify remote alterations with imaging sensitive to iron that can accumulate in disconnected areas.

Our general objective is to provide accurate and personalized symptom predictions (both functional and cognitive outcome) for any stroke location in the brain thanks to new quantification of the severity of disconnection induced by the infarct.

We will take advantage of different stroke databases that are already collected and available. We will use local databases (~500 patients) in which stroke patients have been explored with subacute advanced MRI methods, and followed longitudinally up to one year with a detailed battery of clinical outcome including functional and cognitive scores. We will also use a national cohort from clinical routine of French Stroke centers (~4000 patients) in which acute / subacute MRI and functional outcome at 3 months are available. We will use a first set of these database (training set) to link the severity of brain disconnection induced by stroke and estimated through approaches developed by us (<http://www.bcblab.com/BCB/Disconnectome.html>) with clinical outcome. From these approaches we will derived morphospaces that will associate the localization of disconnection with the clinical outcome (cognitive morphospace and functional morphospace). We will test the relevance of such derived morphospaces to improve prediction of long-term clinical outcome in a second independent set of the databases (validation set). We will compare this approach with another one that consists in quantifying remote disconnection according to iron accumulation (as measured with $R2^*$ in MRI) in the disconnected areas. Finally we will take advantage of a new ongoing clinical study in which stroke patients will receive a neuroprotection strategy to possibly avoid neurodegeneration of the disconnected areas. We will use the tools developed above to predict the natural evolution expected outcome of these patients which will be compared to the actual outcome with the neuroprotective strategy.

Thématique / Contexte

Imagerie IRM
Accidents vasculaires cérébraux

Les infarctus cérébraux sont la première cause de handicap acquis chez l'adulte avec un poids sociétale majeur. La capacité à prédire rapidement l'évolution de ces patients peut aider à guider de nouvelles stratégies thérapeutiques. Au-delà de la lésion locale induite par l'infarctus lui-même, la déconnection de régions distantes par l'infarctus impacte probablement le devenir. Néanmoins, il n'y a actuellement pas d'outils prédictifs fiables qui utilisent ces informations de déconnexion.

Méthode

Nous utiliserons plusieurs bases de données déjà collectées et disponibles. Nous utiliserons notamment une base locale (~500 patients) dans laquelle les patients victimes d'infarctus ont été explorés en IRM puis suivis jusqu'à 1 an avec une batterie détaillée de scores fonctionnels et

cognitifs. Nous utiliserons aussi une cohorte nationale issue de patients pris en charge dans le soin courant (~4000 patients) pour lesquels une IRM initiale et un score clinique fonctionnel à 3 mois sont disponibles. Nous utiliserons un premier échantillon de ces bases de données (jeu d'entraînement) pour associer la sévérité de la déconnexion estimée indirectement (<http://www.bcblab.com/BCB/Disconnectome.html>) avec le devenir clinique. Grâce à ces approches nous dériverons des cartes d'associations entre déconnexion et clinique appelées « morphospaces » (cognitif et fonctionnel). Nous testerons la capacité de ces cartes à améliorer la prédiction sur un second échantillon indépendant de patients (jeu de validation). Nous comparerons cette approche avec celle qui consiste à quantifier la déconnexion à travers les mesures de fer (basées sur le R2* issu de l'IRM) qui s'accumule dans les régions déconnectées. Pour finir, nous exploiterons les données d'une nouvelle étude clinique en cours dans laquelle les patients sont traités par un neuroprotecteur visant à éviter la neurodégénérescence des régions déconnectées. Nous utiliserons les outils développés au-dessus pour estimer l'évolution naturelle de ces patients sans le traitement que nous comparerons avec l'évolution observée sous le traitement neuroprotecteur.

Références bibliographiques

1/ A novel stroke lesion network mapping approach: improved accuracy yet still low deficit prediction.

Pini L, Salvalaggio A, De Filippo De Grazia M, Zorzi M, Thiebaut de Schotten M, Corbetta M. *Brain Commun.* 2021 Nov 13;3(4):fcab259.

2/ Cerebral Small Vessel Disease MRI Features Do Not Improve the Prediction of Stroke Outcome.

Coutureau J, Asselineau J, Perez P, Kuchcinski G, Sagnier S, Renou P, Munsch F, Lopes R, Henon H, Bordet R, Dousset V, Sibon I, Tourdias T. *Neurology.* 2021 Jan 26;96(4):e527-e537.

3/ Brain disconnections link structural connectivity with function and behaviour.

Thiebaut de Schotten M, Foulon C, Nachev P. *Nat Commun.* 2020 Oct 9;11(1):5094.

4/ Neurodegeneration of the Substantia Nigra after Ipsilateral Infarct: MRI R2* Mapping and Relationship to Clinical Outcome.

Linck PA, Kuchcinski G, Munsch F, Griffier R, Lopes R, Okubo G, Sagnier S, Renou P, Asselineau J, Perez P, Dousset V, Sibon I, Tourdias T. *Radiology.* 2019 May;291(2):438-448.

5/ Thalamic alterations remote to infarct appear as focal iron accumulation and impact clinical outcome.

Kuchcinski G, Munsch F, Lopes R, Bigourdan A, Su J, Sagnier S, Renou P, Pruvo JP, Rutt BK, Dousset V, Sibon I, Tourdias T. *Brain.* 2017 Jul 1;140(7):1932-1946.

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

Le candidat travaillera au sein de l'Institut de Biologie Médicale (IBIO) de l'Université de Bordeaux. Il sera en contact au quotidien avec des chercheurs et post-doctorants de l'équipe INSERM U1215 impliqués dans les travaux d'imagerie chez l'homme.

Le travail se fera aussi en collaboration étroite avec l'équipe GIN-IMN (UMR 5293) localisée au sein de l'IBIO sous la co-direction de Michel Thiebaut de Schotten.

Des RDV hebdomadaire avec les co-directeurs de thèse seront programmés. Une évaluation à mi-thèse sera conduite dans le cadre de la politique de l'école doctorale.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le travail débutera en utilisant des bases de données IRM et cliniques déjà disponibles.
Un projet de recherche clinique en cours de recrutement pourra être exploité sur la fin de la thèse.

Les ressources informatiques seront fournies au candidat pour mener le projet.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un 'réseau impulsion' appelé IMPACT (Imaging for precision medicine within a collaborative translational program) financé par l'Idex Université de Bordeaux.

Ouverture Internationale

Oui

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Publications dans revues à comité de lecture de rang A.

Collaborations envisagées

Equipe GIN-IMN (UMR 5293): co-direction Michel Thiebaut de Schotten

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

- Expérience préalable en IRM et analyses d'images
- Compétences en programmation
- Bon niveau d'Anglais à l'écrit et à l'oral.
- Previous experience in MRI and image analysis
- Programming skills.
- Good written and oral English language skills.

Dernière mise à jour le 6 janvier 2022