



Thèse

2023

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Prédire la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral ischémique grâce à la connectivité globale

---

Rivier, Cyprien

### How to cite

RIVIER, Cyprien. Prédire la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral ischémique grâce à la connectivité globale. Doctoral Thesis, 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:174206

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:174206>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:174206](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:174206)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 04.04.2025 12:28



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**  
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique  
Département de Radiologie et  
Informatique médicale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Dimitri Van De Ville.

---

**Prédire la récupération fonctionnelle  
après un accident vasculaire cérébral ischémique  
grâce à la connectivité globale**

**Prediction of post-stroke motor recovery benefits from  
measures of sub-acute widespread network damages**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine par

**Cyprien Alban Félicien RIVIER**

De  
Genève (GE), Suisse

**Thèse n° 11186**

Genève, le 11 décembre 2023



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

# DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

**Cyprien Alban Félicien RIVIER**

originaire de Genève (GE), Suisse

Intitulée :

**Prédire la récupération fonctionnelle  
après un accident vasculaire cérébral ischémique  
grâce à la connectivité globale**

**Prediction of post-stroke motor recovery benefits from  
measures of sub-acute widespread network damages**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 décembre 2023

Thèse n° **11186**

Antoine Geissbühler

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Cette thèse est rédigée sur la base de la publication suivante:

[Rivier C, Preti MG, Nicolo P, Van De Ville D, Guggisberg AG, Pirondini E. Prediction of post- stroke motor recovery benefits from measures of sub-acute widespread network damages. Brain Commun. 2023;5\(2\):fcad055. doi:10.1093/braincomms/fcad055](#)

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>- 5 -</b>
État des connaissances actuelles.....	- 5 -
Une nouvelle hypothèse : la connectivité globale .....	- 6 -
Présentation de notre approche .....	- 6 -
<b>METHODES</b> .....	<b>- 8 -</b>
Participants .....	- 8 -
Évaluations cliniques .....	- 8 -
Masques .....	- 8 -
Connectomes de tractographie .....	- 8 -
Obtention des mesures de connectivité cérébrale .....	- 8 -
Asymétrie du tractus cortico-spinal.....	- 9 -
Modèles prédictifs .....	- 9 -
Tâche de classification .....	- 9 -
Analyse statistique .....	- 10 -
<b>RESULTATS</b> .....	<b>- 11 -</b>
Corrélation entre les mesures de connectivité et la récupération motrice.....	- 11 -
Les mesures de connectivité cérébrale améliorent la prédiction de façon importante.....	- 11 -
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>- 13 -</b>
Contextualisation de nos résultats.....	- 13 -
Les mesures de connectivité cérébrale globale prédisent mieux la récupération motrice que l'intégrité du tractus cortico-spinal seule .....	- 13 -
Estimation indirecte de l'impact de la lésion sur le connectome.....	- 14 -
Les symptômes moteurs suivants un AVC résultent d'altérations locales et globales .....	- 15 -
Vers un modèle applicable en clinique .....	- 15 -
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>- 17 -</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>- 20 -</b>
Supplementary materials.....	- 20 -



## RESUME

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) touchant une région responsable de l'activité motrice entraînent une déficience motrice de sévérité variable. Plusieurs mois après la lésion, certains patients ont totalement récupéré leurs capacités motrices alors que d'autres n'ont pratiquement pas progressé. Il est désormais établi que le volume de la lésion, la sévérité du déficit initial, ainsi que le degré d'asymétrie du tractus cortico-spinal (TCS) - des variables que nous appellerons variables de référence – influencent de manière significative la prédiction de la récupération motrice. Le volume de la lésion ainsi que le degré d'asymétrie du TCS sont des variables neuroradiologiques dites focales, car elles représentent des atteintes locales. Des travaux récents suggèrent que l'incapacité motrice suite à un AVC résulte non seulement de changements structurels focaux, mais également d'altérations de la structure globale du cerveau. Certains modèles prédictifs intégrant des mesures de la connectivité cérébrale globale post-AVC obtiennent de meilleures prédictions du rétablissement des patients. Cependant, obtenir des mesures de connectivité globale nécessite de reconstruire les fibres de matière blanche à partir d'imageries de diffusion, un processus chronophage, coûteux et difficile à réaliser dans la phase subaiguë d'un AVC. Dans ce travail, nous présentons une méthode permettant d'obtenir des mesures de connectivité globale en utilisant un masque de la lésion ischémique pour introduire des lésions virtuelles dans 60 connectomes de tractographie structurelle sains. Cette estimation indirecte de l'impact d'un AVC sur le connectome global est bien plus pratique et rapide à obtenir que des mesures directes de la connectivité structurelle dérivée d'une imagerie de diffusion. Pour montrer leur utilité, nous calculons ces mesures dans un groupe de 37 patients ayant subi un AVC ischémique du membre supérieur et les combinons avec les variables de référence pour construire un modèle prédisant la récupération fonctionnelle atteinte trois mois après la lésion. Notre modèle prédictif est construit en sélectionnant les mesures les plus importantes selon leur facteur d'inflation de variance (*variance inflating factor*), puis en utilisant un modèle de régression ridge dans un schéma de validation croisée d'un contre tous (*leave-one-out cross-validation*).

Conformément à notre hypothèse, nous obtenons une plus grande précision avec ce modèle ( $R^2=0.68$ ) qu'en utilisant uniquement les variables de référence ( $R^2=0.38$ ). Cette amélioration dans la prédiction de la récupération fonctionnelle pourrait apporter des bénéfices cliniques en traçant des trajectoires de récupération individuelles et en permettant un meilleur choix de programme de réhabilitation.



# INTRODUCTION

## **Problématique**

En 2017, on a recensé 1,12 million d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans l'Union Européenne ainsi que 9.53 millions de survivants d'AVC<sup>1</sup>. En sachant que moins de 15% d'entre eux récupèrent totalement leur fonction motrice, le nombre de personnes vivant avec des séquelles d'AVC se compte en millions. Déterminer le programme de réhabilitation optimal maximisant les chances de récupération motrice de chacun de ces patients est un défi considérable, rendu d'autant plus complexe par la variabilité interindividuelle existant dans l'issue et le potentiel de récupération des victimes d'AVC. Estimer précisément, dans les jours suivants la lésion, le niveau de récupération fonctionnelle qu'un patient peut espérer atteindre au terme de son parcours de réhabilitation est une prédiction délicate à réaliser, même pour des neurologues expérimentés<sup>2</sup>. Pourtant, cette information a le potentiel d'améliorer considérablement l'issue pour nombre de survivants d'AVC. En effet, elle pourrait être utilisée pour déterminer la trajectoire individuelle de récupération d'un patient, ce qui permettrait d'informer le choix de la stratégie de réhabilitation optimale<sup>2</sup>. De plus, cette information pourrait être utilisée dans le cadre d'essais cliniques pour stratifier les participants en différentes catégories suivant leur potentiel de récupération.

## **État des connaissances actuelles**

Nous savons que la sévérité du déficit moteur initial est un facteur essentiel du rétablissement<sup>3</sup>. En effet, la comparaison entre le score de Fugl-Meyer (FM) obtenu juste après l'AVC et celui obtenu 3 à 6 mois plus tard a permis d'établir le modèle de récupération proportionnelle, qui postule que la majorité des patients récupèrent à hauteur de 70% de leur déficit initial<sup>4</sup>. Il faut néanmoins considérer ce postulat avec prudence car les modèles prédictifs utilisant le déficit initial comme variable prédictive du pourcentage de récupération se heurtent aux problèmes d'effet de plateau et de couplage mathématique<sup>5,6</sup>. Ils ont par conséquent tendance à surestimer la qualité de l'ajustement (*goodness of fit*) entre le déficit initial et final. De plus, cette règle des 70% n'est pas valide pour tous les patients, et bien qu'on observe effectivement une récupération proportionnelle chez deux tiers d'entre eux, les patients restants ne récupèrent pas ou très peu<sup>7</sup>. Des travaux récents évitant les effets de plateau et de couplage mathématique ont confirmé la présence de ces deux archétypes de récupération suivant un AVC: les patients récupérant leur capacité motrice de façon proportionnelle à leur déficit initial (les *fitters*) et ceux dont la récupération est infra-proportionnelle (les *non-fitters*)<sup>8</sup>. Il est également important de noter que, même pour les *fitters*, la part de variance dans la récupération clinique expliquée par l'ampleur du déficit initial est plus faible que postulée initialement<sup>9</sup>. Prédire précisément la récupération motrice reste donc un problème important qui n'a été que partiellement résolu. L'intégrité du tractus cortico-spinal (TCS), évaluée par imagerie cérébrale ou potentiels évoqués, a également été présenté comme un important déterminant de la récupération post-AVC<sup>10,11</sup>. En effet, des lésions impactant le TCS de façon importante, définies par un haut degré d'asymétrie entre les TCS droit et gauche, sont associées à une faible récupération motrice<sup>12,13</sup>. Cette

association n'est cependant pas parfaite, et l'addition de variables cliniques à l'estimation de l'intégrité du TCS ne permet une prédiction fiable de la récupération motrice que chez 75% des patients<sup>10,11</sup>.

### ***Une nouvelle hypothèse : la connectivité globale***

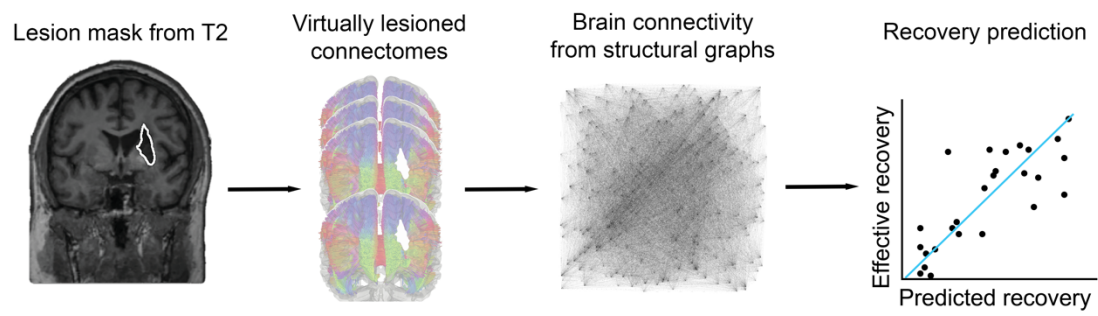
Une hypothèse visant à expliquer l'absence de généralisation des modèles décrits précédemment consiste à relever le caractère purement local des variables considérées. Cette idée est corroborée par le concept clinique de *diaschisis* qui stipule qu'une lésion focale peut induire une perte fonctionnelle dans un territoire éloigné de la lésion<sup>14</sup>. Cette observation fait sens si l'on considère le cerveau comme un réseau unique dont les différentes régions sont connectées entre elles par une architecture globale les rendant interdépendantes<sup>15</sup>.

Cette hypothèse a poussé des études récentes à inclure dans le modèle prédictif des mesures représentant l'intégrité globale du réseau cérébral, évaluées par imagerie de résonance magnétique (IRM) fonctionnelle<sup>9,16-18</sup> ou de diffusion<sup>10,18,19</sup>. Les modèles présentés dans ces travaux obtiennent des résultats prometteurs mais leur application au milieu clinique est compliquée par le coût et la lenteur de l'acquisition des images qu'ils requièrent.

### ***Présentation de notre approche***

Nous proposons ici une nouvelle méthode pour combiner des mesures dérivées d'altérations structurales focales et d'altérations de la connectivité globale tout en surmontant les inconvénients liés à l'acquisition d'imagerie d'IRM fonctionnelle ou de diffusion. Pour ce faire, nous intégrons virtuellement la lésion ischémique dans des connectomes de tractographie structurale de 60 participants sains, estimant ainsi indirectement l'impact de l'AVC sur le connectome du cerveau entier. Nous construisons ensuite un graphe structurel comprenant 360 régions corticales où chaque paire de régions est connectée par une arête dont le poids représente le nombre de fibres de matières blanches les reliant.

Nous pouvons ensuite dériver de ce graphe des mesures de connectivité globales, que nous utilisons dans un modèle prédisant la récupération motrice du membre supérieur trois mois après l'AVC (Figure 1). En ajoutant ces mesures aux variables utilisées par les modèles de référence décrits plus haut (volume de la lésion, déficience motrice initiale et asymétrie du TCS), la prédiction de la récupération s'améliore de façon significative. Cela confirme l'importance de prendre en compte les atteintes à la connectivité cérébrale globale dans l'évaluation des patients victimes d'un AVC, et cela montre qu'il est possible de les approximer par une méthode indirecte, potentiellement applicable dans un milieu clinique.



**Figure1.** Modèle prédictif basé sur des mesures de connectivité cérébrale

## METHODES

Nous présentons ici une version concise des méthodes employées dans notre étude. Une description exhaustive de la méthodologie se trouve dans la publication jointe<sup>20</sup>.

### **Participants**

Cette étude a inclus 37 sujets (Dataset #1) et a utilisé les données de 60 volontaires sains (Dataset #2) provenant du projet Human Connectome Project (HCP) pour obtenir des connectomes structurels non-lésés.

Les 37 patients ont été recrutés dans l'unité de réadaptation du Centre Hospitalier Universitaire de Genève. Les critères d'inclusion étaient : (i) diagnostic clinique d'AVC impliquant le territoire de l'artère cérébrale moyenne, déterminé par IRM structurelle; (ii) au moins une légère déficience motrice (score FM du membre supérieur inférieur ou égal à 55 points) au début de la réadaptation. La sélection des 37 patients a été faite sur la base de la complétude des données, qui consiste à avoir pour chaque patient : (i) une imagerie pondérée en diffusion (DWI : *Diffusion weighted imaging*) et en T2 obtenue 2 à 4 semaines après l'AVC pour la segmentation des lésions; (ii) un score FM du membre supérieur à 2 semaines et 3 mois après l'AVC.

Toutes les expériences ont été approuvées par la Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche de Genève, et les consentements éclairés ont été recueillis pour tous les sujets.

### **Évaluations cliniques**

Des évaluations cliniques standardisées de la fonction motrice du membre supérieur ont été effectuées à 2-4 semaines et 3 mois après l'AVC à l'aide de l'échelle de Fugl-Meyer. Le score de récupération a été calculé en utilisant la formule  $100 \cdot \frac{FMA_{3m} - FMA_{2s}}{66 - FMA_{2s}}$ , où  $FMA_{3m}$  et  $FMA_{2s}$  sont les scores FM obtenus à 3 mois et 2-4 semaines après la lésion, respectivement.

### **Masques**

Les séquences T2-pondérées et DWI ont été utilisées pour délimiter les lésions ischémiques à l'aide du logiciel MRlcro. Ensuite, les images et les masques de lésion des sujets ont été normalisés.

### **Connectomes de tractographie**

Les imageries de diffusion des sujets sains (Dataset #2) ont été analysées à l'aide de MRtrix3<sup>21</sup> afin d'obtenir des connectomes de tractographie.

### **Obtention des mesures de connectivité cérébrale**

Afin de calculer un graphe de connectivité cérébrale pour chaque patient, nous avons d'abord lésé virtuellement chacun des 60 connectomes sains en les intersectant avec le masque de la lésion. Pour chaque patient, nous avons ainsi obtenu 60 connectomes lésés. Pour chaque connectome lésé, l'atlas cortical multimodal de Glasser a été utilisé pour partitionner le cortex en  $N = 360$  aires cérébrales et générer un graphe de dimension  $N \times N$  en considérant chaque aire cérébrale comme un

sommet. Le nombre de fibres de matière blanche reliant deux aires cérébrales (normalisé par le volume des aires) a été utilisé pour déterminer le poids de l'arête connectant les deux sommets. Puis, dix-sept valeurs de connectivité globale ont été obtenues pour chacun des graphes. Finalement, pour chaque patient, la valeur de chacune des dix-sept mesures de connectivité correspond à la moyenne des valeurs obtenues sur les 60 connectomes lésés avec le masque de la lésion de ce patient.

### **Asymétrie du tractus cortico-spinal**

Les valeurs d'anisotropie fractionnelle moyenne (FA) pour le TCS droit et gauche ont été obtenues avec FMRIB Software Library (FSL). Le niveau d'asymétrie du TCS a ensuite été calculé en utilisant la formule de Steinar :  $Asymmetry = \frac{FA_H - FA_L}{FA_H + FA_L}$ , où  $FA_L$  est la FA du TCS gauche (respectivement droit) et  $FA_H$  est la FA du TCS droit (resp. gauche) pour une lésion dans l'hémisphère gauche (resp. droit).

### **Modèles prédictifs**

Afin de déterminer si les mesures de connectivité globale améliorent la prédiction de la récupération motrice, nous avons comparé la puissance prédictive de cinq ensembles de variables. Le premier ensemble inclut uniquement l'âge et l'atteinte initiale (score de FM à 2-4 semaines); le second y ajoute le volume de la lésion; le troisième y ajoute également l'asymétrie du TCS; le quatrième ajoute les mesures de connectivité globale en plus de toutes les autres; et le cinquième inclut les mesures de connectivité mais exclut l'asymétrie du TCS. Nous avons utilisé les facteurs d'inflation de la variance (VIF) pour sélectionner les caractéristiques les plus importantes des ensembles 4 et 5. Pour chaque ensemble, les variables ont été standardisées et utilisées comme entrées dans un modèle de régression ridge prédisant le score de récupération FM, dans une approche de validation croisée *leave-one-subject-out* (LOO). La part de variance expliquée par chacun des modèles a été évaluée à l'aide du coefficient de détermination  $R^2$ .

<b>Modèles\Variables</b>	<b>Age + déficit initial</b>	<b>Volume</b>	<b>Asymétrie du TCS</b>	<b>Connectivité</b>
<b>Ensemble 1</b>	x			
<b>Ensemble 2</b>	x	x		
<b>Ensemble 3 (Réf)</b>	x	x	x	
<b>Ensemble 4</b>	x	x	x	x
<b>Ensemble 5</b>	x	x		x

Tableau 1. Ensembles de variables testés

### **Tâche de classification**

Nous avons également évalué la capacité des mesures de connectivité globale à prédire si un patient va récupérer comme un *fitter* ou comme un *non-fitter*, selon la règle de récupération proportionnelle. Les modèles prédictifs construits à partir des ensembles de variables présentés dans le paragraphe précédent ont été comparés sur leur capacité à classer les patients dans la bonne catégorie en utilisant leurs spécificité, sensibilité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN).

### ***Analyse statistique***

En plus des modèles prédictifs, nous avons déterminé quelles variables étaient corrélées à la récupération motrice en utilisant les valeurs de corrélation de Spearman et en ajustant les valeurs de signifiante selon la méthode de Bonferroni.

## RESULTATS

Nous présentons dans ce qui suit les principaux résultats de notre étude.

### **Corrélation entre les mesures de connectivité et la récupération motrice**

Nous avons d'abord cherché à évaluer les variables les plus importantes pour prédire la récupération. Conformément à ce qui était attendu, les variables déjà connues pour être prédictives de la récupération, c'est-à-dire l'atteinte initiale ( $\rho = 0,68$ , p-value  $<0,00001$ ) et l'asymétrie du TCS ( $\rho = -0,71$ , p-value  $<0,01$ ) étaient fortement corrélées à la récupération motrice. Le volume de la lésion ( $\rho = -0,49$ , p-value  $=0,03$ ) avait une forte corrélation également, mais l'âge ( $\rho = 0,03$ , p-value  $= 0,88$ ) n'était pas corrélé à la récupération chez les patients inclus dans notre étude. De plus, nous avons observé que certaines mesures de connectivité cérébrale étaient fortement associées au score de récupération. En particulier, nous avons constaté que la densité ( $\rho = 0,53$ , p-value  $<0,01$  corrigée par Bonferroni), l'efficacité globale ( $\rho = 0,55$ , p-value  $<0,01$ ), le degré médian ( $\rho = 0,48$ , p-value  $<0,05$ ), la connectivité algébrique ( $\rho = 0,49$ , p-value  $<0,05$ ), la centralité vectorielle moyenne ( $\rho = 0,52$ , p-value  $<0,05$ ) et le coefficient de participation ( $\rho = 0,51$ , p-value  $= <0,05$ ) étaient significativement corrélées avec le score de récupération FM. Ces variables représentent l'efficacité du transfert d'information sur le graphe, la capacité du graphe à être subdivisé en modules autonomes, ou encore la tendance d'un sommet à être connecté à d'autres modules que celui auquel il appartient. Dans l'ensemble, une faible récupération était corrélée aux AVC touchant des zones cérébrales hautement connectées (hubs), entraînant ainsi une diminution de l'efficacité des échanges d'informations sur l'ensemble du réseau et entre les hubs.

### **Les mesures de connectivité cérébrale améliorent la prédiction de façon importante**

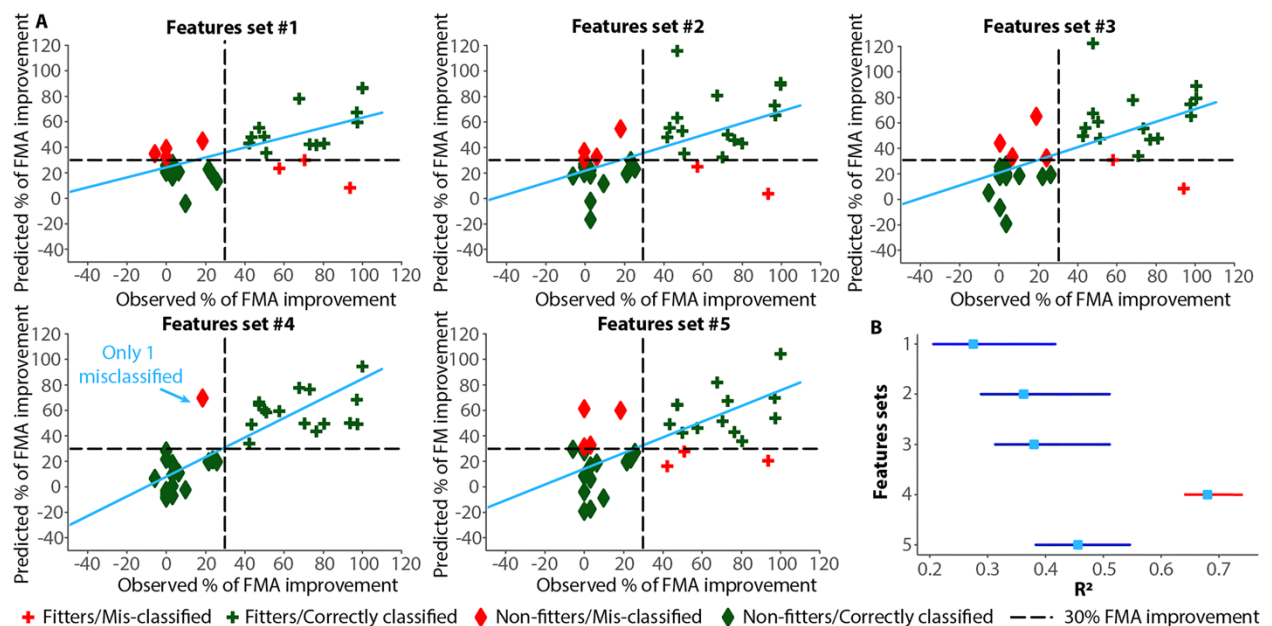
Les résultats présentés dans le paragraphe précédent n'impliquent pas nécessairement que les variables hautement corrélées avec la récupération motrice seront prédictives de cette récupération. Pour évaluer si les mesures de connectivité cérébrale permettent d'obtenir une meilleure prédiction que les variables de référence utilisées jusqu'à présent (c'est-à-dire l'âge du patient, le déficit initial FM, le volume de la lésion et l'asymétrie du TCS), nous avons construit 5 modèles différents en utilisant 5 ensembles de variables (Tableau 1).

<b>Variables</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Spécificité</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Valeur prédictive positive</b>	<b>Valeur prédictive négative</b>
<b>Ensemble 1</b>	0.27	0.82	0.76	0.81	0.78
<b>Ensemble 2</b>	0.36	0.88	0.76	0.87	0.79
<b>Ensemble 3 (Réf)</b>	0.38	0.88	0.76	0.87	0.79
<b>Ensemble 4</b>	0.68	1.00	0.94	1.00	0.94
<b>Ensemble 5</b>	0.46	0.82	0.76	0.81	0.78

**Tableau 2.** R<sup>2</sup>, spécificité, sensibilité, VPP et VPN pour la prédiction de la récupération motrice par les cinq ensembles de variables.

Surligné en bleu, le modèle offrant la meilleure prédiction.

Comme escompté, les caractéristiques cliniques et démographiques (c'est-à-dire l'âge du patient et le déficit initial FMA) ont conduit à une bonne prédiction ( $R^2 : 0,27$ , Tableau 2 et Figure 2A). La prédiction s'est améliorée lorsque le volume de la lésion ( $R^2: 0,36$ ) et le degré d'asymétrie du TCS ( $R^2: 0,38$ ) ont été ajoutés. Puis, lors de l'utilisation de l'ensemble des variables, comprenant, en plus des variables de référence, les mesures de connectivité cérébrale, le modèle prédictif a surpassé de manière significative tous les autres en termes de précision ( $R^2: 0,68$ , Fig. 2B). Enfin, lors de l'exclusion du degré d'asymétrie du TCS, une variable rarement disponible, la prédiction était toujours supérieure comparée aux seules caractéristiques de référence ( $R^2: 0,46$ ), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. La similarité en termes de variance expliquée entre l'ensemble 3 et l'ensemble 5 démontre que l'asymétrie du TCS, qui nécessite des analyses d'imagerie de diffusion longues et fastidieuses, peut être remplacée par une analyse de l'impact de la lésion sur la connectivité cérébrale globale, ne nécessitant dans notre cas qu'un masque binaire de la lésion. Dans le cas où la variable d'asymétrie du TCS est disponible, une performance maximale peut être obtenue en la combinant avec les mesures de connectivité cérébrale.



**Figure 2. Précision de la prédiction.** A. Graphes représentant le pourcentage de récupération observé par rapport au pourcentage de récupération prédit pour les cinq ensembles de variables considérés. En rouge, les patients mal classés et en bleu foncé, les patients correctement classés. Les lignes bleu clair représentent des régressions linéaires incluant tous les participants. B. Les lignes représentent les intervalles de confiance à 95% pour chacun des modèles prédictifs, obtenus par bootstrapping.

De plus, lorsque nous avons testé la capacité des différents modèles prédictifs à distinguer les patients *fitters* des *non-fitters*, nous avons observé une très grande précision (spécificité = 1,00, sensibilité = 0,94) avec l'ensemble 4, comprenant les mesures de connectivité cérébrale en plus des variables de référence (Tableau 2 et Figure 2). Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que les mesures du dysfonctionnement global du réseau cérébral sont essentielles pour une prédiction précise de la récupération des patients post-AVC.

## DISCUSSION

### **Contextualisation de nos résultats**

Prédire le potentiel de récupération motrice est l'un des principaux axes de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux. Nous avons assisté ces dernières années à une évolution rapide des traitements post-AVC. Cependant, si nous ne sommes pas en mesure de déterminer précisément le potentiel de récupération motrice qu'un patient peut espérer atteindre, comme c'est le cas actuellement<sup>2</sup>, nous ne sommes pas non plus en mesure de choisir le traitement qui lui sera le plus bénéfique. Pour tenter de résoudre ce problème, plusieurs modèles prédictifs ont été proposés au cours des dernières années. La plupart d'entre eux prédisent la récupération motrice 3 mois après la lésion, période durant laquelle l'essentiel de la récupération a lieu<sup>22</sup>, en se basant sur des informations cliniques et démographiques. Des travaux plus récents ont mis en évidence le bénéfice prédictif apporté par des mesures d'imagerie cérébrale ou d'enregistrements neurophysiologiques lorsqu'elles sont combinées avec des informations cliniques et démographiques<sup>23-33</sup>. L'inconvénient de ces méthodes basées sur des neuro-biomarqueurs est le coût d'acquisition des images adéquates (IRM fonctionnelle ou IRM de diffusion) et le temps requis pour les analyser. Dans ce travail, nous avons proposé un nouveau modèle prédictif rapide à déployer (~10 minutes de calcul sur un processeur moderne) qui, en simulant virtuellement la lésion ischémique dans des connectomes structurels de patient sains, permet d'exploiter l'information apportée par la tractographie de haute qualité sans pour autant nécessiter l'acquisition de ces images chez le patient victime d'AVC. Dans le groupe de patients que nous avons considéré, notre modèle a surpassé les autres en termes de spécificité et sensibilité.

Dans ce qui suit, nous discutons ces résultats de façon plus approfondie, en mettant l'accent sur les connaissances supplémentaires que nous avons acquises grâce à notre modèle prédictif concernant les mécanismes qui sous-tendent la récupération fonctionnelle.

### **Les mesures de connectivité cérébrale globale prédisent mieux la récupération motrice que l'intégrité du tractus cortico-spinal seule**

Nous avons évalué cinq modèles prédictifs basés sur différents ensembles de variables (Tableau 1) et avons comparé à la fois la précision de la prédiction en termes de variance expliquée ( $R^2$ ) ainsi qu'en termes de spécificité, sensibilité, VPP et VPN sur une tâche de classification des patients en *fitters* et *non-fitters*. Sur un plan purement statistique, le coefficient de détermination apporte une meilleure estimation de la puissance prédictive d'un modèle, mais sa capacité à distinguer les patients ayant un fort potentiel de récupération (*fitters*) de ceux ayant un faible potentiel (*non-fitters*) est plus utile dans la pratique clinique<sup>28</sup>. Nous avons d'abord considéré uniquement l'âge et l'ampleur du déficit moteur dans la phase subaiguë, les deux variables prédictives ayant été évaluées sur le plus grand nombre de patients, notamment dans le *Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne* (ASTRAL)<sup>34</sup>. Ces deux variables ont un pouvoir prédictif modéré ( $R^2 = 0.27$ ), ce qui souligne que l'information contenue dans le déficit initial ne suffit pas à prédire précisément l'évolution future. En adéquation avec des études précédentes, nous avons observé une amélioration de la prédiction

lorsque le volume de la lésion ischémique et l'asymétrie du TCS sont pris en compte. Entre autres, Byblow et al. ont montré que le changement du score de récupération dépendait du déficit initial, de la présence de potentiels moteurs évoqués, ainsi que de l'asymétrie dans les valeurs d'anisotropie fractionnelle du TCS<sup>30</sup>, et Lin et al. ont utilisé un modèle construit à partir d'acquisition d'image IRM d'un groupe de sujets sains pour estimer l'asymétrie du TCS<sup>23</sup>. Deux sujets présentant le même déficit initial peuvent présenter des trajectoires de récupération très différentes et ces résultats montrent que l'analyse de l'intégrité du TCS permet d'élucider ces différences. Cependant, le choix de cette mesure comporte deux inconvénients majeurs. Premièrement, il se focalise sur la voie principale relayant l'information motrice et néglige l'influence des voies secondaires dans le processus de récupération<sup>35-37</sup>. Deuxièmement, il nécessite l'acquisition et l'analyse d'images de diffusion sur le patient atteint. Dans notre approche, nous surmontons ces limitations par la superposition du masque de la lésion du patient sur 60 connectomes de tractographie d'individus sains et par la dérivation de mesures de connectivité cérébrale globale des connectomes artificiellement lésés. Notre modèle 5, prenant en compte ces mesures de connectivité mais excluant la mesure d'asymétrie du TCS, a obtenu une performance similaire au modèle 3 basé sur l'asymétrie du TCS, démontrant ainsi l'équivalence des mesures de connectivité et de la mesure d'asymétrie du TCS en termes de puissance prédictive (Tableau 2). Il est à noter qu'une performance bien supérieure est atteignable en combinant l'asymétrie du TCS et les mesures de connectivité cérébrale, comme le montre notre modèle 4.

#### ***Estimation indirecte de l'impact de la lésion sur le connectome***

De précédentes études ont déjà démontré le potentiel offert par la simulation de lésions dans un atlas de tractographie dérivé d'une population de sujets sains<sup>38-40</sup>. En effet, un connectome de tractographie obtenu à partir d'un grand nombre de sujets sains<sup>38</sup>, tout comme les 60 connectomes normaux utilisés dans notre étude, offre une résolution spatiale très élevée (~ 1mm isotrope), permettant de mieux capter la variabilité interindividuelle. L'obtention directe d'images de résolution similaire chez des patients victimes d'AVC nécessiterait des acquisitions d'IRM de diffusion très longues, ce qui entraverait grandement son application clinique. L'obtention indirecte surmonte ce problème mais le remplace par un autre : la nécessité d'obtenir un masque de la lésion. Dans notre étude, ce masque a été obtenu manuellement, ce qui nécessite du temps et une certaine expertise. Cependant, de nouveaux algorithmes basés sur des réseaux neuronaux profonds qui rendent ce processus semi-automatique voire complètement automatique sont régulièrement proposés, permettant ainsi d'éliminer ce dernier obstacle. Il est important de noter que dans le cadre d'une estimation indirecte utilisant un unique atlas de tractographie, l'étape d'agrégation (moyennage) des sujets sains est effectuée au moment de la construction de l'atlas. Dans notre cas, l'agrégation est effectuée en aval, en prenant la moyenne des valeurs obtenues pour chacun des 60 connectomes lésés. Il est intéressant de remarquer que ces deux approches indirectes conduisent à une estimation précise de la connectivité cérébrale après une lésion, et par conséquent, à une prédiction précise du potentiel de récupération motrice.

### **Les symptômes moteurs suivants un AVC résultent d'altérations locales et globales**

Dans notre étude, la précision de chacun des modèles prédictifs considérés a été évaluée dans le cadre d'une validation croisée LOO (*leave-one-subject-out*), ce qui suggère que nos modèles peuvent se généraliser à d'autres groupes de patients que celui étudié ici. Le choix du modèle de régression ridge a été motivé par la possibilité qu'il offre d'identifier l'importance de chacune des variables fournies en entrée dans la prédiction de la récupération fonctionnelle. En effet, il aurait probablement été possible d'obtenir des performances encore supérieures en utilisant des algorithmes plus sophistiqués, tels que des réseaux neuronaux profonds (*deep neural networks*) ou des méthodes des plus proches voisins (*k-nearest neighbors*) ou de forêts aléatoires (*random forests*), mais cela aurait été accompli au détriment de la transparence permettant d'identifier le rôle joué par chacune des variables. Les mesures de connectivité cérébrale identifiées dans notre modèle le plus performant (modèle 4) comme étant les plus importantes pour prédire la récupération motrice post-AVC étaient la modularité, le coefficient de participation, la transitivité, la centralité propre médiane et la centralité propre moyenne. Ce sont des mesures évaluant la ségrégation du réseau, c'est-à-dire sa capacité à être divisé en modules autonomes, ainsi que sa centralité, c'est-à-dire l'importance portée par quelques sommets dans l'efficacité du réseau global. Ceci suggère que le potentiel de récupération dépendrait d'une préservation de la capacité du réseau neuronal à s'intégrer et à se ségréger en sous-réseaux. Des résultats précédents ont déjà montré une possible réduction de la modularité et de l'efficacité du transfert d'information post-AVC, se manifestant par des durées aberrantes de certains réseaux fonctionnels<sup>41,42</sup>, ou par une diminution de la connectivité fonctionnelle statique<sup>43</sup>. Par ailleurs, un seul sommet du réseau a la capacité d'influer fortement sur la plasticité neuronale et sur la récupération motrice, comme le montre la forte corrélation entre centralité propre et récupération. Un AVC de petit volume touchant un ou plusieurs hubs fortement connectés peut entraîner une récupération moindre qu'un AVC de taille plus importante touchant des sommets faiblement connectés. Il est important de préciser que ces différences ne sont pas captées par les caractéristiques de référence. En effet, le volume de la lésion ou l'asymétrie du TCS ne permettent pas de distinguer un petit AVC qui aurait touché ou non des hubs fortement connectés. De plus, alors que la modularité et la transitivité sont des mesures calculées sur l'ensemble du réseau, le coefficient de participation ou la centralité propre sont calculés au niveau des sommets individuels. Ceci suggère que les changements consécutifs à un AVC entraînent simultanément des dommages locaux, liés à la lésion, ainsi que des dommages globaux, liés à une perte d'efficacité dans le transfert d'information sur le réseau cérébral dans son ensemble. Par conséquent, les deux types d'atteintes, locale et globale, doivent être prises en compte si l'on souhaite construire un modèle permettant de prédire précisément le potentiel de récupération, ce qui s'inscrit dans la lignée de précédents résultats<sup>14,29,31</sup>.

### **Vers un modèle applicable en clinique**

Nous avons montré que l'utilisation de mesures de connectivité cérébrale permet une grande précision dans la prédiction de la récupération motrice pour un faible coût en ressources, une condition nécessaire pour une utilisation clinique. Notre meilleur modèle (modèle 4, combinant toutes les variables disponibles) améliore de façon importante la prédiction chez les patients ayant une

récupération non proportionnelle, c'est-à-dire les *non-fitters*. Ces patients sont ceux pour lesquels les protocoles de neuroréhabilitation suivis en clinique actuellement offrent les résultats les moins satisfaisants et qui conservent des déficits fonctionnels de façon durable<sup>44</sup>. Par conséquent, notre méthode, en parvenant à identifier ces patients et à prédire leur potentiel de récupération, pourrait permettre d'améliorer leur offre thérapeutique et, à terme, d'améliorer leur issue. Pour ce faire, notre modèle devra être amélioré et prendre en compte le protocole thérapeutique suivi par le patient dans la prédiction de la récupération afin de stratifier correctement les options de traitement disponibles pour chaque patient. Au stade actuel, l'obtention du masque de la lésion est le facteur le plus limitant dans l'application de notre méthode. Mais, comme cela a été mentionné précédemment, de nouvelles techniques permettant d'automatiser cette tâche émergent. Il faut également mentionner que les masques de lésions utilisés dans notre étude ont été obtenus à partir d'IRM structurelles acquises environ deux semaines après l'AVC. Il serait intéressant, et utile pour une éventuelle application clinique, de vérifier que des masques obtenus à partir de scanners effectués au moment de l'admission permettent une prédiction similaire. Cela permettrait de faire un pas supplémentaire vers une utilisation clinique, les scanners étant obtenus de façon systématique lors d'un AVC. Il sera également nécessaire de réitérer notre analyse dans une cohorte externe afin de vérifier que nos résultats soient généralisables à d'autres groupes de patients, la principale limitation de notre étude résidant dans le faible nombre de sujets considérés. Puisque notre modèle ne nécessite qu'un masque de lésion obtenu à partir d'une IRM structurelle, sa vérification dans un large nombre de patients n'engendrerait qu'un coût limité, tout comme son éventuelle intégration dans la pratique clinique. De plus, il sera important d'évaluer la précision de notre modèle dans la prédiction de symptômes non-moteurs après un AVC. Les déficits moteurs représentent l'un des principaux symptômes post-AVC, mais d'autres types de symptômes tels les déficits langagiers, de l'attention, ou de la mémoire de travail nécessitent d'être étudiés. En effet, la plupart des AVC touchent des structures sous-corticales, soit de façon exclusive, soit en plus de structures corticales, ce qui entraîne la présence simultanée de déficits dans plusieurs domaines<sup>22</sup>. Des études récentes ont montré que des mesures de connectivité dérivées d'EEG, et en particulier des caractéristiques de *small-worldedness* (une mesure évaluant l'équilibre entre l'efficacité de la connectivité locale et globale d'un réseau) étaient fortement corrélées à la récupération fonctionnelle évaluées dans des activités de la vie quotidienne<sup>45-47</sup>. Cela nous laisse penser que notre modèle peut se généraliser à la prédiction d'autres issues que la récupération motrice.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke*. 2020;51(8):2418-2427. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029606
2. Nijland RHM, van Wegen EEH, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Early Prediction of Functional Outcome After Stroke Investigators. Accuracy of physical therapists' early predictions of upper-limb function in hospital stroke units: the EPOS Study. *Phys Ther*. 2013;93(4):460-469. doi:10.2522/ptj.20120112
3. Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Maximum Proportional Recovery Rule to Visuospatial Neglect Early Poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(4):334-342. doi:10.1177/1545968316680492
4. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(1):64-71. doi:10.1177/1545968307305302
5. Hawe RL, Scott SH, Dukelow SP. Taking Proportional Out of Stroke Recovery. *Stroke*. 2019;50(1):204-211. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023006
6. Hope TMH, Friston K, Price CJ, Leff AP, Rotshtein P, Bowman H. Recovery after stroke: not so proportional after all? *Brain*. 2019;142(1):15-22. doi:10.1093/brain/awy302
7. Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(7):614-622. doi:10.1177/1545968314562115
8. Bonkhoff AK, Hope T, Bzdok D, et al. Recovery after stroke: the severely impaired are a distinct group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(4):369-378. doi:10.1136/jnnp-2021-327211
9. Bonkhoff AK, Hope T, Bzdok D, et al. Bringing proportional recovery into proportion: Bayesian modelling of post-stroke motor impairment. *Brain*. 2020;143(7):2189-2206. doi:10.1093/brain/awaa146
10. Lin DJ, Cloutier AM, Erler KS, et al. Corticospinal Tract Injury Estimated From Acute Stroke Imaging Predicts Upper Extremity Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2019;50(12):3569-3577. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025898
11. Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2016;47(4):1053-1059. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011576
12. Buch E, Weber C, Cohen LG, et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke*. 2008;39(3):910-917. doi:10.1161/STROKEAHA.107.505313
13. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, et al. Corticospinal Tract Lesion Load - A Potential Imaging Biomarker for Stroke Motor Outcomes. *Ann Neurol*. 2015;78(6):860-870. doi:10.1002/ana.24510
14. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. 2014;137(9):2408-2422. doi:10.1093/brain/awu101
15. Achard S, Bullmore E. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLOS Comput Biol*. 2007;3(2):e17. doi:10.1371/journal.pcbi.0030017
16. Bonkhoff AK, Rehme AK, Hensel L, et al. Dynamic connectivity predicts acute motor impairment and recovery post-stroke. *Brain Commun*. 2021;3(4):fcab227. doi:10.1093/braincomms/fcab227

17. Bonkhoff AK, Schirmer MD, Bretzner M, et al. Abnormal dynamic functional connectivity is linked to recovery after acute ischemic stroke. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(7):2278-2291. doi:10.1002/hbm.25366
18. Salvalaggio A, De Filippo De Grazia M, Zorzi M, Thiebaut de Schotten M, Corbetta M. Post-stroke deficit prediction from lesion and indirect structural and functional disconnection. *Brain J Neurol.* 2020;143(7):2173-2188. doi:10.1093/brain/awaa156
19. Koch PJ, Park CH, Girard G, et al. The structural connectome and motor recovery after stroke: predicting natural recovery. *Brain.* 2021;144(7):2107-2119. doi:10.1093/brain/awab082
20. Rivier C, Preti MG, Nicolo P, Van De Ville D, Guggisberg AG, Pirondini E. Prediction of post-stroke motor recovery benefits from measures of sub-acute widespread network damages. *Brain Commun.* 2023;5(2):fcad055. doi:10.1093/braincomms/fcad055
21. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage.* 2019;202:116137. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116137
22. Ramsey LE, Siegel JS, Lang CE, Strube M, Shulman GL, Corbetta M. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke. *Nat Hum Behav.* 2017;1:0038. doi:10.1038/s41562-016-0038
23. Lin DJ, Cloutier AM, Erler KS, et al. Corticospinal tract injury estimated from acute stroke imaging predicts upper extremity motor recovery after stroke. *Stroke.* 2019;50(12):3569-3577.
24. Bonkhoff AK, Rehme AK, Hensel L, et al. Dynamic connectivity predicts acute motor impairment and recovery post-stroke. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab227.
25. Bonkhoff AK, Schirmer MD, Bretzner M, et al. Abnormal dynamic functional connectivity is linked to recovery after acute ischemic stroke. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(7):2278-2291.
26. Salvalaggio A, De Filippo De Grazia M, Zorzi M, Thiebaut de Schotten M, Corbetta M. Post-stroke deficit prediction from lesion and indirect structural and functional disconnection. *Brain.* 2020;143(7):2173-2188.
27. Koch PJ, Park CH, Girard G, et al. The structural connectome and motor recovery after stroke: predicting natural recovery. *Brain.* 2021;144(7):2107-2119.
28. Bonkhoff AK, Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain.* Published online 2021.
29. Guggisberg AG, Koch PJ, Hummel FC, Buetefisch CM. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(7):1098-1124.
30. Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol.* 2015;78(6):848-859.
31. Allali G, Blumen HM, Devanne H, Pirondini E, Delval A, Van De Ville D. Brain imaging of locomotion in neurological conditions. *Neurophysiol Clin.* 2018;48(6):337-359. doi:10.1016/j.neucli.2018.10.004
32. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA, Wager TD. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci.* 2017;20(3):365.
33. Bonkhoff AK, Espinoza FA, Gazula H, et al. Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states. *Brain.* 2020;143(5):1525-1540.

34. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-1092.
35. Schulz R, Braass H, Liuzzi G, et al. White matter integrity of premotor–motor connections is associated with motor output in chronic stroke patients. *NeuroImage Clin*. 2015;7:82-86.
36. Schulz R, Park E, Lee J, et al. Synergistic but independent: The role of corticospinal and alternate motor fibers for residual motor output after stroke. *NeuroImage Clin*. 2017;15:118-124.
37. Schulz R, Buchholz A, Frey BM, et al. Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients. *Stroke*. 2016;47(2):482-489.
38. Yeh FC, Panesar S, Fernandes D, et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage*. 2018;178:57-68. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.05.027
39. Griffis JC, Metcalf NV, Corbetta M, Shulman GL. Structural disconnections explain brain network dysfunction after stroke. *Cell Rep*. 2019;28(10):2527-2540.
40. Griffis JC, Metcalf NV, Corbetta M, Shulman GL. Damage to the shortest structural paths between brain regions is associated with disruptions of resting-state functional connectivity after stroke. *NeuroImage*. 2020;210:116589.
41. Siegel JS, Seitzman BA, Ramsey LE, et al. Re-emergence of modular brain networks in stroke recovery. *Cortex*. 2018;101:44-59.
42. Pirondini E, Kinany N, Sueur CL, et al. Post-stroke reorganization of transient brain activity characterizes deficits and recovery of cognitive functions. *NeuroImage*. Published online April 9, 2022;119201. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119201
43. Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(30):E4367-E4376. doi:10.1073/pnas.1521083113
44. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD001920. doi:10.1002/14651858.CD001920.pub3
45. Vecchio F, Caliandro P, Reale G, et al. Acute cerebellar stroke and middle cerebral artery stroke exert distinctive modifications on functional cortical connectivity: A comparative study via EEG graph theory. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(6):997-1007.
46. Vecchio F, Tomino C, Miraglia F, et al. Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: a study via graph theory as a potential biomarker for functional recovery. *Int J Psychophysiol*. 2019;146:133-138.
47. Caliandro P, Vecchio F, Miraglia F, et al. Small-world characteristics of cortical connectivity changes in acute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(1):81-94.

## **ANNEXES**

*Supplementary materials*

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

**Supplementary table 1:** Demographic information for dataset #1.

Age (Mean±SD)	Sex	Hand	Lesion Side	FMA at 2 weeks (Mean±SD)	FMA at 3 months (Mean±SD)
66±12 years	17 women	34 right-handed	19 left, 18 right	17±18	33±24

**Supplementary table 2:** Demographic information for dataset #2.

Age by bracket	Sex	Hand
[31-34] 54 [26-30] 6	36 women	34 right-handed

**Supplementary table 3:** List of brain connectivity measures and their meaning.

Category	Measure name	Meaning
Basic Measures	<b>Degree</b>	The total number of edges connected to a particular vertex. A node with a high degree is called a <i>hub</i> .
	<b>Density</b>	The number of connections a network has, divided by the total possible connections a network could have. A high density would mean that a network is highly connected.
Global Measures	<b>Global efficiency</b>	A high global efficiency is associated with an efficient information transfer in the network.
	<b>Algebraic connectivity</b>	A high algebraic connectivity indicates a high difficulty to partition a graph $x$ .
Measures of segregation	<b>Clustering coefficient</b>	Clustering coefficient is a property of individual nodes in a network. It tells how well connected the neighborhood of a node is. If the neighborhood is fully connected, the clustering coefficient is 1 and a value close to 0 means that there are hardly any connections in the neighborhood.
	<b>Transitivity</b>	The overall probability for a network to have adjacent nodes interconnected, thus revealing the existence of tightly connected communities (or clusters, subgroups, cliques)
	<b>Modularity</b>	A high modularity indicates the partition subdivides the network into clearly delineated modules.
	<b>Participation coefficient</b>	It's a measure of modularity on the level of individual nodes. Participation coefficients measure the distribution of a node's edges among the communities of a graph. If a node's edges are entirely restricted to its community, its participation coefficient is 0.
Measures of centrality	<b>Betweenness centrality</b>	For every pair of vertices in a connected graph, there exists at least one shortest path between the vertices such that either the number of edges that the path passes through (for unweighted graphs) or the sum of the weights of the edges (for weighted graphs) is minimized.
	<b>Flow coefficient</b>	High flow coefficient indicates low resistance to the passage of flow. Similarly, low coefficient indicates higher resistance to the passage of flow and high pressure drop for a given flow.
	<b>Eigenvector centrality</b>	A high eigenvector score means that a node is connected to many nodes who themselves have high scores.

**Supplementary Table 4:**  $R^2$ , specificity, sensitivity, and positive and negative predictive value for different prediction models on the set of features 4 with the best VIF threshold. PPV: positive predictive value; NNV: negative predictive value.

Value	Ridge Regression	Multilinear Regression	Lasso	Elastic Net	Bayesian Ridge
$R^2$	0.68	0.68	0.67	0.66	0.51
Specificity	1.00	1.00	1.00	1.00	0.94
Sensitivity	0.94	0.94	0.94	0.94	0.82
PPV	1.00	1.00	1.00	1.00	0.93
NPV	0.94	0.94	0.94	0.94	0.84

**Supplementary Table 5:** 95% confidence intervals for the proportional recovery prediction models  $R^2$  using bootstrapping.

Feature set	Lower bound	Original $r^2$	Upper bound
Set 1	0.206	0.275	0.417
Set 2	0.288	0.362	0.511
Set 3	0.313	0.380	0.511
Set 4	0.640	0.680	0.741
Set 5	0.383	0.456	0.546

**Supplementary Figure 1:** Histogram with 20 bins of the upper FMA score at 2 weeks in dataset #1 (37 patients total). In the y-axis the number of participants and the x-axis the FMA score at 2 weeks.

