

Université de Montréal

Aphasie secondaire à un accident vasculaire cérébral impliquant l'artère cérébrale moyenne
gauche

*Étude longitudinale en diffusion et caractérisation de l'anomie dans le discours au stade subaigu
précoce*

Par
Johémie Boucher

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences de l'Université de Montréal

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Ph. D. recherche et intervention en
psychologie, option neuropsychologie clinique

Août 2023

© Johémie Boucher, 2023

Université de Montréal

Département de psychologie, faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée

Aphasie secondaire à un accident vasculaire cérébral impliquant l'artère cérébrale moyenne
gauche

*Étude longitudinale en diffusion et caractérisation de l'anomie dans le discours au stade subaigu
précoce*

Présentée par

Johémie Boucher

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Élaine de Guise

Président-rapporteur

Simona Maria Brambati

Directrice de recherche

Karine Marcotte

Codirectrice

Simone Falk

Membre du jury

François-Xavier Alario

Examineur externe

Résumé

Mots-clés : aphasie, accident vasculaire cérébral ischémique, dommages à la matière blanche, imagerie par résonance magnétique de diffusion, anomie, dénomination d'images, discours, description d'images.

L'aphasie survient le plus souvent à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique touchant l'artère cérébrale moyenne (ACM) gauche et représente l'une des conséquences les plus dévastatrices d'un AVC. La présente thèse vise à répondre à deux lacunes scientifiques importantes dans le domaine de l'aphasie secondaire à l'AVC impliquant l'ACM gauche, la première, plus fondamentale, et la seconde, plus clinique.

Dans un premier temps, alors que les effets de l'AVC ischémique sur la matière grise ont été largement documentés dans les études précédentes, les mécanismes sous-tendant les dommages à la matière blanche cérébrale demeurent peu étudiés. Ainsi, le premier article inclus dans cette thèse vise à décrire le patron d'évolution longitudinale des propriétés microstructurelles de la matière blanche ipsilésionnelle après un AVC ischémique impliquant l'ACM gauche, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique de diffusion. Nos résultats suggèrent que différents mécanismes pathophysiologiques s'opèrent pendant les stades aigu, subaigu précoce et chronique de l'AVC, avec la matière blanche lésionnelle et la matière blanche périlésionnelle affectée par l'ischémie à différents degrés et selon un décours temporel différent. Nous montrons que la considération d'une combinaison de mesures de diffusion à différents temps de mesure peut nous informer par rapport à la nature des différents mécanismes pathophysiologiques en cours, incluant l'œdème cellulaire, les dommages axonaux et la dégradation de la gaine de myéline.

Une autre question qui demeure peu explorée dans la littérature sur l'aphasie post-AVC concerne la façon dont l'anomie, son symptôme cardinal, est reflétée dans la production de discours aux stades précoces du trouble. Le second article de cette thèse vise donc à évaluer la relation entre les mesures quantitatives de la production de discours et la performance dans le contexte de tâches de dénomination d'images au stade subaigu précoce de l'aphasie post-AVC impliquant

l'ACM gauche (8-14 jours post-AVC). Nos résultats montrent la présence d'atteintes pour plusieurs mesures micro- et macrolinguistiques du discours chez les personnes avec aphasie et indiquent que l'informativité du discours (unités de contenu sémantique) est la mesure discursive la plus fortement corrélée aux capacités de dénomination. Nos résultats contribuent à une meilleure compréhension de la façon dont l'anomie est reflétée dans le contexte de la production de discours continu chez les personnes avec aphasie post-AVC dans la phase précoce du trouble. Ils suggèrent également que l'évaluation quantitative du discours peut offrir de l'information unique et potentiellement plus complexe à propos des atteintes langagières précoces, laquelle ne peut être entièrement captée par une tâche de dénomination d'images.

Abstract

Keywords: aphasia, ischemic stroke, white matter injury, diffusion magnetic resonance imaging, anomia, picture naming, connected speech, picture description

Post-stroke aphasia most frequently occurs after an ischemic stroke involving the left middle cerebral artery (MCA) and represents one of the most devastating consequences of a stroke. This thesis aims to address two major scientific gaps in the field of post-stroke aphasia: the first one is more fundamental, and the second one, more clinical.

First, while the effects of ischemic stroke on cerebral grey matter have been thoroughly described in previous literature, the mechanisms of ischemic white matter injury remain far less understood. The first article of this thesis aims to characterize the longitudinal evolution of the microstructural properties of ipsilesional white matter after an ischemic stroke involving the left MCA, using diffusion magnetic resonance imaging. Our findings suggest that various pathophysiological mechanisms are at play after the ischemic stroke, with the lesional white matter and perilesional white matter tissue affected by ischemia at different rates and to different extents. We show that the examination of multiple diffusivity metrics may inform us about the mechanisms occurring at different time points, including cellular edema, axonal damage, and myelin loss.

Another scientific gap in the post-stroke aphasia literature is that we do not know how anomia, its cardinal feature, is reflected in connected speech production during the early stages of the disease. The second article included in the thesis aims to assess the relationship between quantitative measures of connected speech production and performance in confrontation naming in people with aphasia in the early subacute stage following an ischemic stroke involving the left MCA (8–14 days post-stroke). We provide evidence for the presence of impairments in an array of micro- and macrolinguistic measures of speech in individuals with post-stroke aphasia and we show that confrontation naming abilities most strongly relate to informativeness in a picture description task. Our findings contribute to a better understanding of how anomia impacts connected speech production in the first days after stroke onset and suggest that quantitative

discourse analysis may provide unique, possibly more complex information that isn't entirely captured by picture naming tasks.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	14
Liste des sigles et abréviations.....	15
Remerciements.....	16
Chapitre I – Contexte théorique.....	18
1. Introduction générale.....	19
2. L’AVC.....	20
2.1 Épidémiologie.....	20
2.2 Définition de l’AVC.....	21
2.3 Phases de l’AVC, interventions et récupération.....	21
2.4 Séquelles de l’AVC.....	23
3. L’aphasie post-AVC.....	24
4. Volet n° 1 : étude longitudinale des dommages microstructurels subis par la matière blanche à la suite de l’AVC ischémique impliquant l’ACM gauche.....	24
4.1 Anatomie de la matière blanche.....	25
4.2 AVC et matière blanche.....	26
4.2.1 Limites des études précédentes.....	26
4.2.2 Modèles animaux des mécanismes pathophysiologiques subis par la matière blanche après l’ischémie.....	27
4.2.3 Résumé.....	28

4.3 L'IRMd pour étudier les dommages subis par la matière blanche post-AVC	29
4.3.1 Fondements de l'IRMd	29
4.3.2 Études sur la FA et la MD	30
4.3.4 Études sur la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD).....	34
4.4 Conclusion du volet n° 1 et lacunes scientifiques.....	35
5. Volet n° 2 : étude sur les mesures discursives et l'anomie au stade subaigu précoce de l'aphasie post-AVC	36
5.1 L'anomie	36
5.1.1 Description de l'anomie	36
5.1.2 Évaluation par les tâches impliquant la production de mots isolés	37
5.1.3 Limites des outils impliquant la production de mots isolés.....	38
5.2 Évaluation du discours	38
5.2.1 Les tâches de discours.....	39
5.2.2 La description d'image	40
5.3 L'impact de l'aphasie post-AVC sur le discours.....	41
5.3.1 Impact de l'aphasie post-AVC sur les mesures microlinguistiques du discours	41
5.3.2 Impact de l'aphasie post-AVC sur les mesures macrolinguistiques du discours	42
5.3.3 Conclusion	43
5.4 Association entre les mesures du discours et la performance en dénomination	44
5.5 Conclusion du volet n° 2 et lacunes scientifiques.....	46
6. Conclusion générale	47
7. Objectifs et hypothèses.....	47
7.1 Volet n° 1	48
7.2 Volet n° 2	48

7.2.1 Objectif n° 1.....	48
7.2.2 Objectif n° 2.....	49
Chapitre II : Méthode et résultats.....	50
Article 1 : Longitudinal Evolution of Diffusion Metrics After Left Hemisphere Ischemic Stroke	51
Author affiliations.....	51
Abstract	52
Abbreviated Summary.....	53
Introduction.....	53
Methods	58
Participants.....	58
MRI data acquisition.....	58
DWI-weighted and T1-weighted image pre-processing	59
Lesion demarcation and analysis	59
Statistical analyses	60
Data availability	61
Results	61
FA.....	61
MD.....	61
AD	62
RD	62
Additional analyses	63
Discussion	63
WM lesion	64

pWM.....	66
rWM.....	68
Limitations.....	68
Conclusion	69
Funding.....	69
Competing interests	69
References.....	70
Article 2 : Word-finding in confrontation naming and picture descriptions produced by individuals with early post-stroke aphasia.....	80
Author affiliations.....	80
Abstract	81
Introduction.....	82
Material and methods.....	87
Participants.....	87
Language assessment.....	87
Transcription	88
Connected speech measures	88
Statistical analysis.....	90
Results	90
Impact of PSA on language measures.....	90
Examination of the correlations between connected speech variables and confrontation naming performance in the PSA group.....	91
Discussion	91
Conclusion	95

Acknowledgements.....	96
Declaration of interest statement.....	96
References.....	97
Chapitre III : Discussion générale	105
1. Étude n° 1 : étude longitudinale des dommages microstructuraux subis par la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique impliquant l'ACM gauche.....	106
1.1 Objectifs et interprétation des résultats de l'article 1.....	106
1.1.1 Matière blanche lésionnelle.....	107
1.1.2 Matière blanche périlésionnelle	110
1.1.3 Matière blanche ipsilésionnelle non lésée.....	111
1.2 Limites de l'étude n° 1.....	111
1.3 Implications de l'étude n° 1	113
1.3.1 Implications théoriques.....	113
1.3.2 Implications méthodologiques.....	116
2. Étude n° 2 : étude sur les mesures discursives et l'anomie au stade subaigu précoce de l'aphasie post-AVC	118
2.1 Objectifs et interprétation des résultats de l'article n° 2	118
2.1.1 Objectif 1 : évaluation des atteintes quantitatives du discours associées à l'aphasie post-AVC.....	118
2.1.2 Objectif 2 : association entre les capacités de dénomination et les mesures quantitatives du discours	120
2.2 Limites de l'étude n° 2.....	124
2.3 Implications de l'étude n° 2	126
3. Pistes de recherche futures.....	129
4. Conclusion	130

Références bibliographiques.....132

Annexe.....153

Liste des tableaux

Tableau 1. – Principales mesures de diffusion utilisées dans les études en IRM _d , avec formules correspondantes	31
Tableau 2. – Table 1: Sociodemographic characteristics and mean lesion volume data	77
Tableau 3. – Table 2: Mean and standard deviation of diffusion metrics in each ROI across the post-stroke stages	77
Tableau 4. – Table 3: ANOVA results	78
Tableau 5. – Table 4: Summary of post-hoc results	78
Tableau 6. – Table 1: Sociodemographic characteristics of the sample.....	103
Tableau 7. – Table 2: Patients' characteristics.....	103
Tableau 8. – Table 3: Means and standard deviations for confrontation naming and connected speech measures.....	104

Liste des figures

Figure 1. – Figure 1: Evolution of the four mean diffusion metrics (FA, MD, AD, RD) at the three-time points and in the three ROIs (WM lesion, pWM, rWM)79

Figure 1. – Figure 2 : Résumé graphique des principaux résultats de l'article 1 et de leur interprétation 116

Liste des sigles et abréviations

ACM : artère cérébrale moyenne

AD : diffusivité axiale ou *axial diffusivity*

AMPA/KA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid/kainate

AVC : accident vasculaire cérébral

dMRI : *diffusion magnetic resonance imaging*

FA : anisotropie fractionnelle ou *fractional anisotropy*

IRMd : imagerie par résonance magnétique de diffusion

MCA: *middle cerebral artery*

MD : diffusivité moyenne ou *mean diffusivity*

NMDA : *N*-methyl-D-aspartate

PSA : *post-stroke aphasia*

pWM: *perilesional white matter*

RD : diffusivité radiale ou *radial diffusivity*

rWM : *remaining white matter*

WM: *white matter*

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Simona et Karine, mes directrices de thèse. Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude envers Simona, qui m'a tellement appris. Ta générosité et ta bienveillance ont grandement contribué à faire de mon parcours doctoral une expérience positive. Un merci chaleureux également à Karine, pour ta disponibilité, ton soutien et tes conseils éclairés. Ma reconnaissance s'étend à tous les membres de notre équipe de recherche, en particulier à Bérengère et Christophe pour votre assistance inestimable dans le cadre des projets et le partage de vos connaissances, à Antoine pour le mentorat, et à Amélie pour notre belle collaboration.

Mes plus sincères remerciements à tous ceux qui ont rendu ce travail possible, y compris les participants qui ont généreusement consacré de leur temps pour contribuer aux projets de recherche. Un grand merci aussi aux Fonds de Recherche du Québec – Santé, aux Instituts de recherche en santé du Canada, au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et à la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada pour leur générosité et leur engagement en faveur de la recherche, des éléments essentiels à la réalisation de ces projets.

Un remerciement spécial à Stéphanie pour l'encadrement d'exception dans le cadre de mon parcours clinique. Mes plus sincères remerciements également à mes superviseurs d'internat, Marie-Josée, Daniel, Paolo et Valérie. Travailler sous votre supervision a été une expérience enrichissante et inspirante. Merci pour votre engagement, votre patience et votre contribution à mon parcours.

Un merci particulier à mes parents, Daniel et Sylvie, et à mes beaux-parents, Josée et Michel, pour votre amour inconditionnel et votre soutien continu. Je me sens choyée d'être aussi bien entourée et vous suis reconnaissante au-delà des mots. Merci aussi à Nicole, ma grande supportrice, et à papi, même s'il n'est plus parmi nous.

À mes amis, merci du fond du cœur pour vos encouragements et votre présence réconfortante au cours des dernières années. Un merci spécial à Florence, qui m'accompagne depuis le tout début, et à Laurine pour les encouragements et le partage de mon quotidien pendant des années

cruciales. Merci aussi à Véronique, dont la présence a embelli mon parcours doctoral. Émile, merci pour ton amour, ton soutien infaillible et les rires partagés ; je suis infiniment reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

Chapitre I – Contexte théorique

1. Introduction générale

L'aphasie post-AVC afflige environ un survivant d'accident vasculaire cérébral (AVC) sur trois (Engelter et al., 2006) et survient le plus souvent à la suite d'un AVC ischémique impliquant l'artère cérébrale moyenne (ACM) gauche (Croquelois & Bogousslavsky, 2011). Définie comme une atteinte des habiletés langagières réceptives ou expressives, l'aphasie représente l'une des conséquences cognitives les plus dévastatrices pouvant affliger les survivants d'un AVC (Pompon et al., 2022).

Le thème de la déconnexion structurelle est central au champ d'études sur l'aphasie post-AVC (Catani & Mesulam, 2008), alors que plusieurs études ont su mettre en évidence la contribution indépendante des dommages subis par la matière blanche cérébrale aux difficultés langagières objectivées chez les patients atteints (Corbetta et al., 2015; Y. Wang et al., 2016). Cette thèse propose de se pencher sur le thème de l'aphasie post-AVC en abordant deux questions importantes, de façon parallèle : la première, plus fondamentale, portera sur les dommages subis par la matière blanche cérébrale après l'AVC touchant l'ACM gauche; la seconde, ayant une portée plus clinique, s'intéressera à la symptomatologie de l'aphasie post-AVC.

Alors que les effets de l'AVC ischémique sur la matière grise ont été largement détaillés, la recherche plus récente a mis en évidence l'importance d'étudier aussi les dommages subis par la matière blanche, cette dernière étant impliquée dans la quasi-totalité des AVC. Néanmoins, les mécanismes impliqués dans les dommages subis par la matière blanche à la suite à l'AVC ischémique demeurent encore méconnus. Aussi, le premier volet de cette thèse visera à mieux caractériser les changements microstructurels subis par la matière blanche après un AVC ischémique impliquant l'ACM gauche, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique structurelle (IRMd). Par la suite, nous tenterons de formuler des hypothèses quant aux mécanismes pathophysiologiques qu'ils pourraient refléter (étude n° 1).

Ensuite, bien que les manifestations cliniques de l'aphasie post-AVC aient été largement documentées dans la phase chronique du trouble, relativement peu d'études se sont penchées sur les symptômes langagiers dans les phases initiales de la maladie. Ainsi, le deuxième volet de cette thèse s'intéressera aux atteintes langagières associées à l'aphasie post-AVC au stade

précoce du trouble; plus spécifiquement, nous nous intéresserons à la production de discours chez les personnes avec aphasie ainsi qu'au symptôme cardinal de cette condition, l'anomie (étude n° 2).

En guise d'introduction aux articles qui composent cette thèse, nous définirons d'abord l'AVC, ses phases et ses conséquences. Ensuite, nous traiterons du premier volet de cette thèse, portant sur l'évolution longitudinale des propriétés microstructurelles de la matière blanche après l'AVC ischémique impliquant l'ACM gauche. Nous réviserons brièvement l'anatomie de la matière blanche et introduirons les modèles animaux décrivant les mécanismes moléculaires et cellulaires qui pourraient sous-tendre les dommages subis par la matière blanche après l'ischémie. Nous aborderons ensuite les fondements de l'IRMd et résumerons les principaux résultats d'études en IRMd portant sur les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'AVC humain. Par la suite, le deuxième volet de cette thèse, se centrant autour des difficultés d'anomie pouvant s'exprimer chez les personnes avec aphasie post-AVC au stade subaigu précoce, sera abordé. Nous définirons d'abord l'anomie et décrirons les outils les plus couramment utilisés pour en mesurer la sévérité, ainsi que leurs limites. Nous ferons ensuite un survol des différentes études qui se sont intéressées aux mesures quantitatives du discours chez les personnes avec aphasie ainsi qu'à leur relation avec la dénomination d'images.

2. L'AVC

2.1 Épidémiologie

L'AVC représente la deuxième cause mondiale de mortalité et se retrouve parmi les principales causes de handicap reconnues chez l'adulte (Moskowitz, Lo, & Iadecola, 2010). Cette maladie affecte de façon prédominante les personnes plus âgées, alors que les données récentes suggèrent qu'environ 10 % des Canadiens de 65 ans et plus ont souffert d'au moins un AVC, et que cette proportion augmente avec l'âge (Gouvernement du Canada, 2017). Ainsi, en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population, on assiste à une augmentation du nombre absolu de personnes ayant subi un AVC au sein de la population canadienne. Cela dit, le taux de mortalité associé à l'AVC est caractérisé par un déclin constant dans les dernières

années, notamment en raison de la sensibilisation à la maladie, d'une amélioration de la prise en charge des personnes atteintes et d'une meilleure gestion des facteurs de risque (Gouvernement du Canada, 2017).

2.2 Définition de l'AVC

L'AVC consiste en une perturbation soudaine du fonctionnement cérébral causée par une perte ou une diminution de l'afflux sanguin vers une partie du cerveau. On distingue deux types d'AVC, soit l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique. Ce dernier, plus rare (John Hopkins Medicine, 2024), se produit à la suite de la rupture d'une artère ou d'un vaisseau sanguin alimentant le cerveau, causant une hémorragie dans le parenchyme cérébral (hémorragie intracérébrale) ou dans l'espace subarachnoïdien (hémorragie subarachnoïdienne). L'interruption de l'afflux sanguin entraîne alors une limitation de l'apport en oxygène et en nutriments aux cellules cérébrales et peut aussi mener à l'augmentation de la pression intracrânienne, infligeant des dommages supplémentaires à certaines régions cérébrales (Smith & Eskey, 2011). C'est toutefois l'AVC ischémique, beaucoup plus fréquent et représentant environ 85 % des cas d'AVC (Bath & Lees, 2000), qui représentera l'objet de la présente thèse. Ce dernier se produit à la suite de l'occlusion totale ou partielle d'une artère ou d'un vaisseau irriguant le cerveau, entraînant une interruption de l'afflux sanguin en direction de certaines régions cérébrales. Ces dernières se voient alors privées de l'oxygène et des éléments nutritifs dont elles ont besoin, entraînant la mort neuronale. Dans plus de 50 % des cas d'AVC ischémique, c'est l'ACM qui est impliquée (Nogles & Galuska, 2023). Cette dernière irrigue des régions des lobes frontal, temporal et pariétal, ainsi que des structures cérébrales plus profondes, incluant le noyau caudé, la capsule interne et le thalamus (Nogles & Galuska, 2023).

2.3 Phases de l'AVC, interventions et récupération

Le modèle proposé par Bernhardt et al. (2017), basé sur le consensus d'experts dans le domaine de la recherche sur l'AVC, délimite cinq stades temporels à la suite de l'AVC, au cours desquels s'opèrent des processus distincts. Ceux-ci incluent : la phase hyper aiguë (24 premières heures suivant l'AVC), la phase aiguë (de 1 à 7 jours post-AVC), la phase subaiguë précoce (de 8 jours à

3 mois post-AVC), la phase subaiguë tardive (de 3 à 6 mois post-AVC), puis, finalement, la phase chronique (au-delà de 6 mois après l'AVC).

Dès les premiers instants de la phase hyper aiguë, les tissus directement irrigués par l'artère ou le vaisseau obstrué sont privés de circulation sanguine, causant des dommages généralement considérés comme irréversibles. À ce stade précoce, on décrit aussi une région identifiée comme la « pénombre ischémique », laquelle est constituée de tissus avoisinants, irrigués par d'autres vaisseaux sanguins (Grotta et al., 2021). Ces tissus sont dits « à risque », c'est-à-dire qu'ils sont fonctionnellement atteints (hypoperfusés), mais potentiellement récupérables moyennant une prise en charge rapide du patient. L'intervention généralement privilégiée pendant cette période consiste alors en la reperfusion par thrombolyse intraveineuse par l'injection d'un produit (*recombinant tissue-plasminogen activator* ou rt-PA) visant à désagréger le caillot sanguin afin de reperfusionner les tissus cérébraux en pénombre ischémique et d'éviter la progression vers une nécrose cellulaire dans ces tissus (Gory et al., 2015). Cette intervention doit idéalement être réalisée dans les 4,5 premières heures suivant l'apparition des premiers signes d'AVC. Chez certains patients présentant une occlusion artérielle proximale, la thrombectomie mécanique sera également pratiquée, consistant en l'ablation par voie endovasculaire du caillot sanguin ayant entraîné l'AVC ischémique. La fenêtre thérapeutique optimale pour cette intervention se situe alors dans les six premières heures suivant l'apparition des symptômes (Gory et al., 2015). La thrombectomie mécanique est généralement réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse, ou d'emblée si cette dernière est contre-indiquée.

La phase aiguë concerne quant à elle la période s'étendant d'un à sept jours après l'AVC. Déjà dès les premiers jours suivants l'AVC, les études suggèrent que la plupart des personnes atteintes montrent un certain degré de « récupération spontanée », c'est-à-dire une amélioration naturelle de la fonction atteinte, en l'absence d'introduction d'un traitement actif (Bernhardt et al., 2017). Au Québec, ce n'est typiquement qu'au cours de la phase subaiguë, environ une à deux semaines après l'AVC et lorsque le patient a acquis un certain degré de stabilité sur le plan médical, que sont introduites les interventions thérapeutiques visant la réadaptation plus « active » des fonctions neurologiques. Ainsi, la recherche clinique incluant des patients tout au début de la phase subaiguë (environ 8-14 jours post-AVC) peut s'avérer particulièrement intéressante,

offrant notamment l'occasion d'évaluer l'amélioration de la fonction neurologique attribuable au processus de récupération spontanée, en l'absence de l'effet des interventions introduites par la suite.

Ensuite, bien qu'elle demeure marquée par une grande variabilité interindividuelle (Sul et al., 2019), on reconnaît généralement que la majorité de la récupération sur les plans neurologique et fonctionnel s'effectue dans la phase subaiguë précoce, soit entre un et trois mois après l'AVC (Jung, 2017). Après cette période, la récupération est possible, mais elle se fait plus lente, et ce jusqu'à environ six mois après l'AVC. Chez environ 5 % des patients, particulièrement ceux ayant des atteintes initiales plus sévères, la récupération peut s'étendre dans la phase chronique du trouble, parfois jusqu'à environ un an après l'AVC (Jung, 2017). Par ailleurs, la trajectoire de récupération chez l'individu atteint peut différer significativement d'un domaine neurologique à l'autre. Par exemple, les déficits cognitifs sont plus susceptibles de montrer des améliorations au-delà de trois mois, comparativement aux déficits moteurs (Bernhardt et al., 2017).

2.4 Séquelles de l'AVC

La nature et la sévérité des séquelles observées à la suite de l'AVC dépendent principalement de la partie du cerveau qui a subi des dommages ainsi que de l'étendue de ceux-ci. Ainsi, les conséquences de l'AVC sont multiples, incluant des handicaps physiques (p. ex., perte de mobilité ou de coordination, troubles d'équilibre), sensoriels (p. ex., troubles visuels, perte de sensation d'un côté du corps) et cognitifs. Parmi les patients ayant subi un AVC, la vaste majorité présentera des atteintes cognitives (78 % des sujets dans la phase subaiguë, 72,5 % dans la phase chronique du trouble ; Lesniak, Bak, Czepiel, Seniow, & Czlonkowska, 2008), lesquelles peuvent être plus ou moins spécifiques et se manifester de façon isolée ou en combinaison avec des handicaps physiques ou sensoriels. De façon générale, les atteintes cognitives limitent le potentiel de récupération post-AVC et sont associées à un risque plus élevé de perte d'autonomie à la sortie de l'hôpital (Lesniak et al., 2008).

3. L'aphasie post-AVC

Parmi les symptômes cognitifs les plus fréquemment observés à la suite d'un AVC (tous stades confondus), on retrouve l'aphasie (Lesniak et al., 2008). Cette dernière représente l'une des manifestations principales d'un AVC ischémique touchant le territoire irrigué par l'ACM de l'hémisphère dominant (généralement à gauche), où les fonctions langagières sont typiquement localisées. Au total, on estime que près du tiers des survivants d'un AVC souffrira d'aphasie (Engelter et al., 2006; Laska, Hellblom, Murray, Kahan, & Von Arbin, 2001), laquelle peut toucher les habiletés langagières expressives, réceptives, ou les deux. L'aphasie post-AVC représente sans contredit l'une des conséquences cognitives les plus dévastatrices d'un AVC. Près de 50 % des personnes avec aphasie post-AVC présentent également des symptômes dépressifs (Pompon et al., 2022). Ce trouble a par ailleurs été associé à davantage de difficultés à reprendre les activités du quotidien, y compris les activités professionnelles (Code, Hemsley, & Herrmann, 1999). De plus, la présence d'aphasie augmente de façon significative les coûts associés à la prise en charge des individus ayant subi un AVC (Ellis, Simpson, Bonilha, Mauldin, & Simpson, 2012).

4. Volet n° 1 : étude longitudinale des dommages microstructurels subis par la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique impliquant l'ACM gauche

Considérant les effets dévastateurs de l'AVC, de nombreuses études ont tenté de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques qui sous-tendent cette condition, notamment dans l'optique de proposer de nouvelles avenues de traitement. Parallèlement, la littérature récente met en évidence une contribution indépendante des dommages subis par la matière blanche aux déficits cliniques observés chez les patients à la suite de l'AVC, incluant ceux associés à l'aphasie (Corbetta et al., 2015; Y. Wang, Liu, Hong, Chen, Ji, & Cao, 2016). Le premier volet de cette thèse s'intéressera donc au thème des dommages microstructurels subis par la matière blanche chez les personnes avec aphasie à la suite d'un AVC ischémique touchant l'ACM gauche, ainsi qu'aux mécanismes pathophysiologiques qu'ils pourraient refléter.

Dans les dernières décennies, plusieurs expériences scientifiques, pour la plupart effectuées sur des animaux (typiquement des rats et des souris), ont permis d'élaborer des modèles décrivant de façon détaillée les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent les dommages aux corps cellulaires engendrés par l'AVC ischémique (Grotta et al., 2021). Ces derniers, largement documentés (voir la revue Moskowitz, Lo et Iadecola (2010) pour une description détaillée de ces processus), impliqueraient principalement les récepteurs de glutamate et des processus caractéristiques de la nécrose, c'est-à-dire l'atteinte des mitochondries et la perte d'intégrité de la membrane plasmique, et de l'apoptose, plus précisément la fragmentation de l'ADN, l'activation des récepteurs de mort cellulaire et des cascades de mort cellulaire impliquant la caspase (Grotta et al., 2021). Le développement de ces modèles a mené à de nouvelles avenues de traitement visant la protection des corps cellulaires de la matière grise à la suite de l'AVC, comme les médications visant le blocage des récepteurs de glutamate de type NMDA. Ces dernières semblent particulièrement prometteuses dans le cadre des études animales, alors qu'a été documentée une diminution significative du volume de la lésion dans le cerveau des rongeurs à la suite de l'administration de ce type de médication (Ransom & Baltan, 2009). Cela dit, plusieurs auteurs ont souligné que la compréhension des mécanismes pathophysiologiques de l'AVC ischémique chez l'humain demeure incomplète sans une meilleure description des processus qui touchent spécifiquement la matière blanche, lesquels s'avèrent distinctement différents de ceux touchant la matière grise.

4.1 Anatomie de la matière blanche

La matière blanche chez les mammifères est composée de fibres axonales afférentes et efférentes qui connectent différentes régions du cerveau et de la moelle épinière, lesquelles peuvent être plus ou moins éloignées (Grotta et al., 2021). Contrairement à la matière grise, la matière blanche ne contient ni corps cellulaires ni synapses et est essentiellement constituée de cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes) et d'axones. Ces derniers occupent près de 90 % du volume total de la matière blanche (S. S.-H. Wang et al., 2008) et sont enrobés de gaine de myéline, qui s'avère critique pour la transmission efficace du signal nerveux. En plus d'assurer un rôle de transmission de l'influx nerveux, les axones agissent aussi comme des transporteurs de médiateurs ou de nutriments entre les corps cellulaires et les terminaisons synaptiques (Grotta et al., 2021). Les

oligodendrocytes sont les cellules productrices de myéline responsables de la myélinisation axonale, tandis que les astrocytes, les cellules gliales les plus abondantes, jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre homéostatique et dans la promotion de la myélinisation (Lundgaard, Osório, Kress, Sanggaard, & Nedergaard, 2014). Ainsi, l'intégrité structurelle et fonctionnelle des différentes composantes de la matière blanche est essentielle au bon fonctionnement du système nerveux central.

4.2 AVC et matière blanche

La majorité des cas d'AVC chez l'humain impliquent à la fois la matière grise et la matière blanche, cette dernière occupant en moyenne la moitié du volume de la lésion (Y. Wang et al., 2016). Par ailleurs, on estime qu'environ 20 % des AVC ischémiques toucheront de façon prédominante la matière blanche. Ainsi, les déficits cliniques qui surviennent à la suite de l'AVC résultent à la fois des dommages subis par la matière grise et de ceux touchant la matière blanche (Ransom & Baltan, 2009). Malgré cela, les mécanismes pathophysiologiques qui sous-tendent les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'AVC chez l'humain demeurent à ce jour mal compris, ces derniers ayant reçu largement moins d'attention scientifique que ceux impliquant des dommages à la matière grise. Différentes explications ont été proposées pour expliquer ce manque d'attention.

4.2.1 Limites des études précédentes

Dans un premier temps, il y a pendant longtemps eu une tendance à croire, à tort, que les corps cellulaires des neurones sont plus vulnérables à l'ischémie que les cellules gliales de la matière blanche (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al., 2016) et que la seule protection des corps cellulaires neuronaux est suffisante pour promouvoir la récupération cérébrale après l'AVC (Grotta et al., 2021). Or, certaines études ont montré que la matière blanche serait à l'inverse particulièrement vulnérable à l'ischémie (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al., 2016). En effet, la matière blanche étant moins active que la matière grise sur le plan métabolique, elle bénéficie généralement d'une circulation sanguine plus faible dans des conditions normales (30 mL/100 mg par minute dans la matière blanche en comparaison à 50 mL/100 mg par minute dans la matière grise), la rendant plus à risque lors de l'ischémie.

Un autre facteur explicatif concerne les différences anatomiques existant entre le cerveau humain et celui des rongeurs, lequel est le plus souvent utilisé dans les études portant sur l'AVC. Comme la majorité de la matière blanche connecte des régions corticales entre elles, on assiste à une expansion importante du volume de matière blanche chez les animaux dont le cerveau est plus volumineux et doté de davantage de circonvolutions, comme c'est le cas chez l'humain (Grotta et al., 2021). En effet, on estime qu'environ 10 % du volume cérébral de la souris est constitué de matière blanche, alors qu'on parle plutôt d'une proportion de 40 % (Y. Wang et al., 2016) ou même de 50 % (Grotta et al., 2021) chez l'humain. En d'autres termes, les humains ont beaucoup plus de matière blanche à risque que les rongeurs au cours de l'ischémie. Certains auteurs défendent même que le manque d'efficacité de certaines médications dites « neuroprotectrices » chez l'humain, alors qu'elles montrent des résultats prometteurs chez les animaux, puisse être dû au manque d'effet sur la matière blanche lésée (Grotta et al., 2021; Ransom & Baltan, 2009). Ainsi, le développement d'une meilleure compréhension des mécanismes pathophysiologiques touchant la matière blanche à la suite de l'ischémie peut s'avérer nécessaire à la protection ou la minimisation des dommages à l'ensemble des tissus cérébraux à la suite de l'AVC et, donc, à l'amélioration de la prise en charge clinique et médicale des patients atteints (Grotta et al., 2021).

4.2.2 Modèles animaux des mécanismes pathophysiologiques subis par la matière blanche après l'ischémie

Certaines études menées chez les animaux ont tout de même permis de cibler différents mécanismes pouvant contribuer aux dommages structurels subis par la matière blanche après un AVC ischémique. Le modèle proposé par Tekkök et Goldberg (2001), notamment, s'avère fréquemment cité (Grotta et al., 2021) et suggère un rôle prépondérant des récepteurs AMPA/KA dans la médiation des dommages subis par les axones et les cellules gliales à la suite de l'ischémie.

Très tôt après l'AVC ischémique, l'apport insuffisant en oxygène (hypoxie) et en glucose mènerait à une réduction de l'énergie et d'adénosine-triphosphate (ATP) dans la matière blanche affectée. Dans un premier temps, le dysfonctionnement du Na^+/K^+ -ATPase (c.-à-d., un enzyme dont le rôle consiste à l'hydrolyse de l'ATP) et la dépolarisation mèneraient à l'activation de canaux sodium voltage-dépendants. Par une inversion de l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, aurait ensuite lieu une entrée de

calcium dans les axones, causant une perte de gradient ionique et une interruption temporaire des potentiels d'action. L'accumulation intra-axonale subséquente de niveaux toxiques de calcium déclencherait alors des changements menant à une dégradation du cytosquelette axonal et des organelles, à l'œdème cellulaire (plus précisément à l'œdème cytotoxique, c.-à-d., à une accumulation intracellulaire de fluide), puis à la disruption subséquente de l'intégrité axonale.

Parallèlement, l'apport insuffisant en énergie entraînerait une libération de glutamate dans l'espace extracellulaire des axones, des astrocytes et des oligodendrocytes. Le glutamate activerait alors les récepteurs ionotropiques AMPA/KA localisés sur les cellules gliales. L'activation prolongée de ces récepteurs de glutamate provoquerait des dommages excitotoxiques aux oligodendrocytes (c.-à-d., les cellules productrices de myéline) ainsi qu'aux cellules progénitrices d'oligodendrocytes, causant des dommages à la myéline, et, conséquemment, des délais ou des blocages de la conduction. Toujours selon ce modèle, les dommages subis par les cellules gliales pourraient causer des dommages additionnels aux axones avoisinants par différents mécanismes, incluant la libération de substances toxiques par les cellules atteintes, une augmentation de leur consommation d'énergie ou une perturbation de leur fonction homéostatique.

Ainsi, le modèle proposé supporte l'hypothèse de processus parallèles sous-tendant les dommages initiaux subis par la matière blanche à la suite de l'ischémie. Le premier consiste en une désintégration axonale médiée par l'accumulation intracellulaire d'ions Ca^{2+} . Le deuxième représente la démyélinisation par les dommages aux cellules gliales causés par la libération excessive de glutamate extracellulaire activant leurs récepteurs ionotropiques AMPA/KA.

4.2.3 Résumé

En résumé, la matière blanche est hautement vulnérable à l'ischémie et est souvent touchée sévèrement aux suites d'un AVC. Les études menées chez les animaux illustrent l'importance d'étudier les dommages subis par la matière blanche après l'AVC et suggèrent que différents mécanismes pathophysiologiques pourraient contribuer aux dommages structuraux après l'AVC. Cela dit, la caractérisation précise des dommages affectant la matière blanche à la suite de l'AVC et de leur décours temporel chez l'humain demeure mal comprise. Jusqu'à récemment, les chercheurs ne disposaient pas de techniques appropriées pour étudier les dommages subis par

la matière blanche lésée in vivo, mais le développement de l'IRMd offre de nouvelles possibilités pour adresser cet enjeu.

4.3 L'IRMd pour étudier les dommages subis par la matière blanche post-AVC

4.3.1 Fondements de l'IRMd

L'IRMd est une technique utilisée afin d'étudier l'architecture de la matière blanche chez l'humain, ainsi que les changements associés aux dommages et à la récupération cérébrale (Y. Wang et al., 2016). Dans cette méthode, le mécanisme de contraste constitue la mobilité microscopique des molécules d'eau dans les tissus (Campbell & Bruce Pike, 2019). En effet, le déplacement des molécules au sein d'un fluide dépend de plusieurs facteurs, incluant sa viscosité, sa température, la présence de gradients de concentration ainsi que la présence de barrières physiologiques pouvant être rencontrées par les molécules. Ainsi, la mesure du déplacement d'eau dans les tissus du cerveau permet d'inférer de façon indirecte la structure des tissus en nous fournissant des informations relatives à la présence, la forme et l'orientation de ces derniers (Campbell & Bruce Pike, 2019). Or, comme indiqué précédemment, la matière blanche est constituée d'axones organisés en faisceaux, souvent entourés d'oligodendrocytes. Dans des conditions normales, les molécules d'eau se déplacent donc rapidement le long des faisceaux axonaux, alors que la myélinisation restreint le mouvement dans la direction perpendiculaire à la fasciculation (Beaulieu, 2002). L'IRMd s'avère alors particulièrement adaptée à l'étude de la structure de la matière blanche. De façon générale, les études montrent que les changements pathophysiologiques induits par l'ischémie, incluant les dommages axonaux, l'œdème cellulaire et la démyélinisation, peuvent altérer de façon significative les caractéristiques de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus (Neil, 2008). Ainsi, l'IRMd devient particulièrement utile pour étudier les dommages longitudinaux subis par les tissus lésés, ainsi que les tissus avoisinants ou plus distants. Par ailleurs, le peu de contre-indications et la nature non invasive de l'IRMd en font une méthode de choix dans le cadre des études longitudinales chez l'humain.

Les paragraphes qui suivent viseront donc à définir les principales mesures utilisées dans les études en IRMd et à survoler les principaux résultats concernant les atteintes subies par la

matière blanche à différents stades post-AVC (aigu, subaigu précoce, chronique), dans les zones du cerveau lésées ainsi que les régions avoisinantes. Afin de mieux comprendre les relations qui unissent les différentes mesures de diffusion introduites, le lecteur est invité à se référer au Tableau 1, situé à la page suivante, qui détaille les formules mathématiques impliquées dans le calcul de chacune d'entre elles.

4.3.2 Études sur la FA et la MD

La mesure de diffusion la plus souvent rapportée à travers les études en IRMd consiste en l'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy*; FA). La FA est une mesure de fraction de diffusion qui permet de déterminer à quel point la forme du tenseur dévie de la forme sphérique (Baumann, Hagmann, & Marquet, 2010). Dans un milieu anisotrope, où les fibres nerveuses sont orientées dans une direction donnée et sont plus fortement myélinisées, la FA moyenne s'approchera davantage de la valeur de 1 (valeur théorique maximale). En contraste, dans un milieu où le mouvement des molécules d'eau est plus aléatoire, comme dans le liquide céphalo-rachidien, les valeurs de FA se rapprocheront plutôt de 0. Les valeurs absolues de la FA sont sensibles à différents paramètres, incluant le degré de myélinisation dans une région donnée, la densité axonale et le diamètre moyen des axones. Ainsi, la mesure de la FA dans le contexte d'études post-AVC est le plus souvent considérée comme un marqueur reflétant l'intégrité structurelle de la matière blanche (Kochunov et al., 2012).

La seconde mesure de diffusion la plus souvent rapportée à travers les études en IRMd consiste en la diffusivité moyenne (*mean diffusivity*; MD). La MD reflète quant à elle le degré de diffusion isotropique, c.-à-d., la diffusion de l'eau sans restriction, et donc similaire dans toutes les directions.

4.3.2.1 Études sur la FA

La littérature sur l'AVC dans la phase aiguë du trouble fait principalement état de valeurs de FA diminuées au sein de la matière blanche directement lésée ou dans les tissus avoisinants, et ce dès la phase aiguë de l'AVC (Alegiani et al., 2019; Buffon et al., 2005; Lampinen, Lätt, Wasselius, van Westen, & Nilsson, 2021; van der Zijden, van der Toorn, van der Marel, & Dijkhuizen, 2008). Par exemple, une étude de van der Zijden et al. (2008) montre aussi des valeurs de FA réduites

dans la majorité du site de la lésion cérébrale chez les rats, à l'évaluation trois jours après la survenue de l'AVC expérimental (van der Zijden et al., 2008). Chez l'humain, on observe généralement des résultats similaires, alors qu'on note des valeurs de FA diminuées dans la portion de la matière blanche touchée par la lésion en phase aiguë, dès les premières heures suivant l'AVC (Alegiani et al., 2019). Dans les tissus avoisinant la lésion, les résultats d'études menées chez l'humain font état de découvertes similaires, alors que la plupart d'entre elles trouvent des valeurs de FA diminuées dans la matière blanche se trouvant dans la zone périlésionnelle, dès les premiers jours suivant l'AVC (p. ex., Groisser, Copen, Singhal, Hirai, & Schaechter, 2014; Moulton et al., 2015; Pinter et al., 2020; Thomalla, Glauche, Koch, Beaulieu, Weiller, & Röther, 2004). On note qu'il existe tout de même certaines études chez l'humain qui suggèrent plutôt des valeurs de FA préservées, voire élevées, très tôt après la survenue de l'AVC, et ce dans le site de la lésion (Alegiani et al., 2017; Green et al., 2002) comme dans la matière blanche avoisinante (Sotak, 2002). Il a toutefois été suggéré que ce phénomène ne devrait pas être interprété comme une augmentation de la diffusion anisotrope à ce stade, mais plutôt comme une altération du rapport entre la composante anisotrope et isotrope de la diffusion. Plus précisément, l'œdème cytotoxique pourrait entraîner une restriction plus prononcée de la diffusion isotrope en comparaison à la diffusion anisotrope au stade hyperaigu, causant les augmentations de la valeur de FA vues chez plusieurs patients à ce stade (Alegiani et al., 2017).

Mesure	Formule
FA	$\sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}}}$
MD	$\frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$
RD	$\frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$
AD	λ_1

Tableau 1. – Principales mesures de diffusion utilisées dans les études en IRMd, avec formules correspondantes

FA = anisotropie fractionnelle; MD = diffusivité moyenne; RD = diffusivité moyenne; AD = diffusivité axiale

En ce qui concerne les stades subaigus et chroniques de l'AVC ischémique, le consensus issu de la plupart des études menées chez les humains et chez les animaux suggère des valeurs de FA significativement réduites dans la matière blanche directement touchée par la lésion (Alegiani et al., 2019; Lampinen et al., 2021; van der Zijden et al., 2008) ainsi que dans la matière blanche périlésionnelle ou ipsilésionnelle (c.-à-d., dans l'hémisphère ipsilatéral à la lésion; Buffon et al., 2005; Dijkhuizen et al., 2012; Groisser et al., 2014; Liu et al., 2018; Pinter et al., 2020; Umarova et al., 2017). À ce stade, il est assumé que des valeurs de FA plus faibles reflètent une perturbation permanente de l'intégrité structurelle de la matière blanche, laquelle pourrait être notamment attribuable à un processus de désintégration axonale ou encore à une démyélinisation (Dijkhuizen et al., 2012). Ici, il faut toutefois ajouter que les résultats issus de certaines études, telles que celles menées chez les rats par van der Zijden et al. (2008), et chez les humains par Schaechter et al. (2009), suggèrent que les réductions initiales de la FA dans les phases précoces du trouble pourraient être suivies d'une normalisation ou même d'une augmentation de la FA dans la zone entourant la lésion en phase chronique. Ces auteurs proposent alors que les dommages initiaux subis par les tissus puissent être suivis d'une réorganisation structurelle de la matière blanche entourant la lésion dans les stades plus avancés de la maladie. Cette possibilité demeure toutefois peu explorée à ce jour.

4.3.2.2 Études sur la MD

De façon générale, la littérature scientifique décrit le plus souvent une diminution de la MD dès les premières heures suivant l'AVC, suivie d'une normalisation et d'une élévation dans les stades subaigu et chronique, respectivement.

En effet, la plupart des résultats d'études supportent l'idée qu'un processus d'œdème cellulaire s'opère dès les stades précoces du trouble, causant des diminutions de la valeur de MD dans la matière blanche lésée (Alegiani et al., 2019; Alegiani et al., 2017; Lampinen et al., 2021). Spécifiquement, on assisterait alors à un phénomène d'œdème cytotoxique (c.-à-d., le passage d'eau de l'espace extracellulaire vers l'espace intracellulaire) dans la zone lésionnelle, engendrant le *beading* des axones (c.-à-d., la formation de multiples sites d'inflammation le long de la membrane axonale, dilatant cette dernière en rappelant la forme d'une série de billes le long d'un fil) et diminuant le mouvement des molécules d'eau dans l'espace extracellulaire. En ce qui

concerne la matière blanche avoisinant la lésion dans la phase aiguë, les résultats d'études s'avèrent toutefois moins consensuels. Par exemple, Moulton et collaborateurs (2015; 2019) ont trouvé des valeurs réduites de MD dans les faisceaux de matière blanche à proximité de la lésion 24 heures après l'AVC ischémique, mais dans une étude de Pinter et al. (2020), on n'observait pas de réduction significative de la MD dans différentes régions d'intérêt de la matière blanche périlésionnelle dans les 24-72 heures suivant l'AVC ischémique.

De façon générale, les études montrent que cette phase initiale est suivie par des augmentations significatives de la MD au sein de la matière blanche lésée (Alegiani et al., 2019; Lampinen et al., 2021) et de la matière blanche péri- ou ipsilésionnelle (Buffon et al., 2005; Liu et al., 2018; Pinter et al., 2020; Umarova et al., 2017). Ces dernières semblent survenir environ une semaine après l'AVC (phase subaiguë précoce), puis persister dans la phase chronique du trouble. La plupart des études attribuent alors cette augmentation de la diffusion isotropique des molécules d'eau au sein de la matière blanche à la diminution de l'œdème, à la rupture des membranes axonales et/ou au processus de démyélinisation. Tous ces processus ont pour conséquence l'élargissement de l'espace extracellulaire, permettant un plus grand déplacement de l'eau dans l'ensemble des directions au sein d'une même période de diffusion.

Ainsi, la littérature scientifique disponible semble indiquer qu'on peut s'attendre à des valeurs de FA réduites et de MD élevées dans la phase chronique du trouble, ces dernières ayant été associées à une perte d'intégrité structurelle des tissus lésés ou avoisinant la lésion. Néanmoins, la caractérisation exacte de l'évolution temporelle des changements microstructuraux s'opérant entre la phase aiguë et chronique demeure ambiguë. Par ailleurs, bien que la FA et la MD soient manifestement sensibles aux changements microstructuraux s'opérant dans la matière blanche à la suite de l'AVC, elles demeurent peu spécifiques au type de changement en cours (Pinter et al., 2020). En effet, la diminution de la valeur de FA et l'augmentation de la MD ne nous permettent pas de distinguer précisément les différents processus impliqués dans les dommages subis par la matière blanche, comme la disruption axonale et la dégradation de la myéline.

4.3.4 Études sur la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD)

D'autres études ont commencé à examiner les mesures d'AD et de RD, lesquelles pourraient démontrer des relations plus spécifiques à la pathologie de la matière blanche. L'AD représente le degré de diffusion parallèle à la principale direction du tenseur, c'est-à-dire parallèlement aux faisceaux axonaux. Typiquement, une réduction est associée à des changements morphologiques touchant les axones (Y. Wang et al., 2016), notamment dans le cas d'une disruption des faisceaux le long desquels les molécules d'eau se diffusent (Neil, 2008). La RD décrit quant à elle le degré de diffusion perpendiculaire à l'axone. De façon générale, il est supposé que la RD représente une mesure d'intégrité de la myéline. En effet, certaines études animales ont rapporté des valeurs de RD élevées dans des modèles de démyélinisation (Janve et al., 2013; Song, Sun, Ramsbottom, Chang, Russell, & Cross, 2002; Song et al., 2005), laquelle engendrerait une diminution de la contrainte de diffusion perpendiculairement aux faisceaux de matière blanche. Une méta-analyse de Lazari et Lipp (2021) révèle toutefois des corrélations entre les mesures histologiques d'intégrité de la myéline et une variété de mesures d'IRM, incluant la FA. Ces auteurs suggèrent alors que l'utilisation parallèle de plusieurs mesures microstructurelles demeure à privilégier pour étudier adéquatement la myélinisation chez l'humain *in vivo*.

Dans les premiers stades de l'AVC, la matière blanche lésée est généralement caractérisée par des valeurs d'AD réduites en présence de valeurs de RD normales ou réduites (Dijkhuizen et al., 2012; Sotak, 2002), en fonction de l'étude. En ce qui concerne l'AD, on avance généralement que les valeurs diminuées pourraient refléter la désintégration précoce des membranes axonales, formant des débris cellulaires qui s'accumulent et créent des barrières à la diffusion longitudinale de l'eau dans la matière blanche lésée ou dans la matière blanche environnante (Alegiani et al., 2019; Groisser et al., 2014; Moulton et al., 2015; Moulton et al., 2019; Thomalla et al., 2004). Les valeurs réduites de RD rapportées dans certaines études pourraient quant à elles refléter les processus cellulaires inflammatoires précoces au sein du territoire de la lésion (Dijkhuizen et al., 2012; Sotak, 2002).

La plupart des études indiquent ensuite que le déclin initial des valeurs d'AD et/ou de RD est suivi d'une augmentation progressive de ces mesures dans la matière blanche affectée. En effet, des valeurs élevées d'AD et de RD ont été notées dans la phase subaiguë et chronique dans la matière

blanche touchée par la lésion ischémique (Alegiani et al., 2019; Lampinen et al., 2021; Thomalla, Glauche, Weiller, & Röther, 2005) et dans des faisceaux de matière blanche ipsilésionnels (Groisser et al., 2014; Liu et al., 2018). Ce patron de diffusion pourrait être associé au processus de démyélinisation, causant des augmentations de la RD, ainsi qu'au retrait des débris cellulaires, entraînant la réinstauraton, voire l'augmentation de la diffusion dans la direction longitudinale, causant des augmentations de l'AD.

4.4 Conclusion du volet n° 1 et lacunes scientifiques

L'examen approfondi des propriétés microstructurelles de la matière blanche après l'AVC humain à l'aide de l'IRMd peut aider au développement d'une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie. Cela dit, le lien entre les mesures de diffusion et les différents processus pathophysiologiques pouvant s'opérer au cours de l'ischémie demeure équivoque. D'une part, la plupart des études ont investigué les différences entre des patients et un groupe de sujets témoins à des stades spécifiques de la maladie, mais peu ont rapporté les changements longitudinaux ayant lieu des stades précoces jusqu'à la phase chronique du trouble. De plus, bien que la littérature montre l'importance de rapporter les changements associés à une variété de mesures de diffusion après l'AVC, la plupart des études se sont intéressées à une ou deux mesures de diffusion (généralement la FA et la MD), sans réussir à brosseer un portrait plus global en combinant différentes mesures. Finalement, la plupart des études ont étudié la matière blanche d'hémisphères ou de faisceaux de matière blanche en entier, sans segmenter des régions d'intérêt spécifique en fonction de leur proximité par rapport à la lésion (p. ex., lésion, zone périlésionnelle, matière blanche ipsilésionnelle non lésée), ce qui pourrait expliquer certains résultats discordants fournis par la littérature existante. Le développement d'une meilleure compréhension des changements s'opérant dans la matière blanche à la suite de l'AVC humain est essentiel pour améliorer la compréhension du trouble et la prise en charge des patients atteints.

5. Volet n° 2 : étude sur les mesures discursives et l'anomie au stade subaigu précoce de l'aphasie post-AVC

Jusqu'à présent, nous avons établi que l'AVC représente un enjeu majeur de santé publique. Lorsque ce dernier touche l'ACM gauche, il peut être associé à l'aphasie, qui représente l'une des conséquences les plus dévastatrices de cette maladie. Dans les sections qui suivent, nous nous intéresserons à l'un des symptômes les plus fréquents et persistants associés à l'aphasie post-AVC, soit l'anomie.

5.1 L'anomie

5.1.1 Description de l'anomie

L'anomie représente l'un des symptômes cardinaux de l'aphasie, ce dernier étant présent chez presque toutes les personnes avec aphasie (Benson, 1988). Aussi appelée « manque du mot », l'anomie a été définie comme « l'incapacité à sélectionner et utiliser les substantifs dans le contexte de la production verbale » (Benson, 1988) ou encore comme une difficulté à « retrouver des mots communs, utilisés dans la vie de tous les jours » [traduction libre](Crystal, 2008). Chez les personnes avec aphasie post-AVC, ce symptôme peut limiter de façon importante la capacité à construire des phrases complètes et à participer aux échanges sociaux, ayant un impact négatif sur leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches (Freidl, 1997).

Plusieurs modèles théoriques de la production orale ont été proposés afin de rendre compte des facteurs impliqués dans l'anomie, chez les personnes avec ou sans atteinte neurologique, comme celui de Benson (1988), de Caramazza (1997) ou de Dell, Schwartz, Martin, Saffran, and Gagnon (1997). Ces modèles ne seront pas revus en détail ici, car nous nous concentrerons sur les manifestations de l'anomie plutôt que sur les processus cognitifs qui la sous-tendent. Néanmoins, on peut retenir que la plupart des modèles proposés impliquent des processus cognitifs incluant le traitement d'information perceptuelle, présente ou pas selon la tâche (p. ex., dans le cas d'une tâche de dénomination d'images), et une forme de traitement d'information sémantique (p. ex., accès à la catégorie et aux caractéristiques du concept, au contexte associé), lexicale (récupération du mot associé au concept), phonologique (récupération de la forme

sonore du mot) et motrice (commande articulatoire). L'atteinte d'un ou de plusieurs de ces processus peut causer l'anomie (Biran, Ben-Or, & Yihye-Shmuel, 2023).

5.1.2 Évaluation par les tâches impliquant la production de mots isolés

Autant dans le contexte clinique que de la recherche, la norme est d'évaluer l'anomie à l'aide de tests standardisés impliquant la production de mots isolés, tels que des tâches de dénomination d'images. Ces dernières exigent de nommer de façon précise une série de dessins représentant des objets ou des actions. Parmi les tâches de dénomination fréquemment utilisées en clinique, on retrouve le *Boston Naming Test* (Goodglass, Kaplan, & Barresi, 2000) et le *Test of Adolescent/Adult Word Finding* (German, 1990). Au Québec, on utilise parfois aussi le Test de dénomination orale d'images à 80 items (Deloche & Hannequin, 2007; DO80) et, plus récemment, le TDQ-60, dont les normes ont été établies auprès d'une population québécoise francophone (Macoir, Beaudoin, Bluteau, Potvin, & Wilson, 2018). Les tâches de fluence verbale sont elles aussi parfois utilisées. Elles impliquent généralement de nommer un maximum de mots appartenant à une même catégorie sémantique (p. ex., des animaux, des prénoms de garçons) ou débutant par une certaine lettre de l'alphabet, dans un temps limité (généralement d'une à deux minutes). Sans surprise, on note chez la plupart des personnes atteintes d'aphasie une diminution de la performance aux tâches impliquant la production de mots isolés comparativement aux individus du même âge ne présentant pas de trouble neurologique, reflétant la présence d'une anomie significative (Hilari, Needle, & Harrison, 2012; Kong, 2011).

Les tâches impliquant la production de mots isolés sont largement utilisées et présentent plusieurs avantages, incluant la relative simplicité de l'administration et de la cotation, assurant un contrôle accru des variables confondantes (Doedens & Meteyard, 2022) et une fidélité test retest élevée (Biran, Ben-Or, & Yihye-Shmuel, 2023). De plus, les tests de dénomination d'images permettent de comparer les productions des personnes avec aphasie à des réponses correctes prédéterminées, ce qui ne peut pas toujours être fait dans le contexte des conversations normales. Ils permettent aussi d'examiner aisément l'effet de certains paramètres psycholinguistiques, comme la fréquence du mot (Mason & Nickels, 2022), ou lexicaux, comme la classe grammaticale (p. ex., nom ou verbe). En dépit des nombreux avantages partagés par les tâches impliquant la production de mots isolés et, plus spécifiquement, la dénomination

d'images, plusieurs limites associées à leur utilisation ont été identifiées par des chercheurs et des cliniciens issus du domaine de l'aphasie.

5.1.3 Limites des outils impliquant la production de mots isolés

La principale critique émise à l'égard de ces tâches concerne leur validité écologique. Cette dernière a été contestée à plusieurs reprises, alors que des doutes ont été exprimés quant à la mesure dans laquelle elles pouvaient refléter de façon valide et précise l'anomie affectant la production du langage au quotidien chez les personnes avec aphasie (Doedens & Meteyard, 2022). Or, plusieurs études récentes dans le domaine de l'aphasie (p. ex., Biran, Ben-Or, & Yihye-Shmuel, 2023) insistent sur l'importance d'évaluer non seulement la nature et la sévérité des atteintes langagières, mais également la capacité à participer de façon productive aux échanges sociaux, cet enjeu se trouvant au cœur des préoccupations des personnes avec aphasie et de leurs proches (Hersh, Worrall, Howe, Sherratt, & Davidson, 2012).

D'autres critiques émises à l'égard des tâches de dénomination d'images concernent la nature des stimuli utilisés. Alors que la plupart des items utilisés dans les tâches de dénomination d'images consistent en des noms concrets ou des verbes d'action, des contextes conversationnels plus naturels appellent l'utilisation d'un vocabulaire beaucoup plus étendu, incluant des mots appartenant à différentes classes grammaticales ou ayant différentes particularités sémantiques (p. ex., mots abstraits vs concrets; Mason & Nickels, 2022). Ainsi, la question émerge à savoir si le rendement des personnes avec aphasie dans le contexte de tâches structurées impliquant la production de mots isolés est bel et bien représentatif des difficultés qu'ils rencontrent dans des contextes communicationnels plus « naturels ».

5.2 Évaluation du discours

Naturellement, les difficultés d'anomie associées à l'aphasie post-AVC ne sont pas reflétées uniquement dans la production isolée de mots, mais aussi dans le contexte de tâches pouvant susciter la production de discours (Boyle, 2014; Kavé & Goral, 2017). Le discours désigne le « terme utilisé en linguistique pour référer au langage lorsque celui-ci est analysé en tant que séquence continue, comme dans la production d'énoncés normaux et dans les conversations » [traduction libre](Crystal, 2008). Les études récentes s'appuient de plus en plus sur des tâches

pouvant générer des échantillons de discours afin d'évaluer les déficits expressifs chez les individus atteints d'aphasie post-AVC (Biran, Ben-Or, & Yihye-Shmuel, 2023; Boyle, 2014; Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016).

La littérature suggère que l'analyse du discours peut permettre de dresser rapidement un portrait plus écologique d'un large éventail d'atteintes langagières (p. ex., habiletés sémantiques, grammaticales, pragmatiques), incluant l'anomie (Wilson, Eriksson, Schneck, & Lucanie, 2018). De plus, il a été montré que la performance aux tâches suscitant la production de discours pourrait mieux refléter les difficultés vécues par les personnes atteintes d'aphasie post-AVC dans les situations de communication de la vie quotidienne que les tâches qui impliquent la production de mots isolée (Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016; Herbert, Hickin, Howard, Osborne, & Best, 2008). Par ailleurs, dans une étude de Biran, Ben-Or et Yihye-Shmuel (2023), les scores autorapportés au *Aphasia Impact Questionnaire* (mesurant l'impact de l'aphasie selon le point de vue de la personne atteinte), principalement pour les items portant sur le bien-être subjectif, étaient prédits par la capacité à trouver les bons mots dans le contexte de la production de discours, mais pas par le rendement obtenu à la tâche de dénomination d'images.

En général, on distingue deux niveaux d'analyse du discours, soit les niveaux micro- et macrolinguistiques (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Coelho, Grela, Corso, Gamble, & Feinn, 2005). Les mesures microlinguistiques réfèrent à l'analyse au niveau de la phrase (*within-sentence processing*) et incluent principalement des mesures liées au traitement lexical et grammatical. L'organisation macrolinguistique réfère quant à elle au contenu du discours au-delà de la phrase isolée (*discourse-level processing*) et implique des mesures telles que la cohérence, la cohésion et le sens du discours.

5.2.1 Les tâches de discours

Différentes tâches peuvent être utilisées afin de susciter des échantillons de discours. Parmi les plus utilisées, on retrouve des tâches conversationnelles, comme les entrevues structurées ou semi-structurées (Glosser & Deser, 1992; Mackenzie, 2000), et des tâches de type « monologue », comme les rappels d'histoire (Doyle et al., 2000; McNeil, Doyle, Fossett, Park, & Goda, 2001), où le participant doit relater une histoire connue de mémoire, et les descriptions d'image

(Brookshire & Nicholas, 1994; Capilouto, Wright, & McComas Maddy, 2016; Kavé, Samuel-Enoch, & Adiv, 2009; Le Dorze & Bédard, 1998). La longueur et le contenu des échantillons de discours peuvent varier de façon significative en fonction de la nature de la tâche utilisée (Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016).

5.2.2 La description d'image

Les tâches de description d'image sont parmi les tâches les plus fréquemment utilisées dans les contextes cliniques et de recherche. Elles consistent en la description détaillée d'un stimulus visuel standardisé, représentant une scène complexe. Comparativement à d'autres tâches de discours, les descriptions d'image présentent l'avantage de susciter un échantillon de discours qui est relativement contraint, dont les thèmes sont assez prévisibles (Chenery & Murdoch, 1994). Ceci permet d'adopter une approche plus standardisée (c.-à-d., plus objective) dans l'étude de la production de discours, en plus de faciliter la comparaison dans le temps et entre les groupes. De plus, par opposition à d'autres tâches, telles que le rappel d'histoire ou les entrevues, les tâches de description d'image peuvent fournir un support visuel afin d'aider ceux qui pourraient aussi présenter des difficultés mnésiques, attentionnelles ou exécutives (Giles, Patterson, & Hodges, 1996).

Ainsi, la majorité des cliniciens travaillant avec les personnes atteintes d'aphasie post-AVC évalueront la production de discours au moins une fois durant leur évaluation langagière (Boyle, 2014; Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016). Dans la pratique clinique actuelle, les tâches de description d'image sont généralement administrées au sein de batteries langagières plus larges, telles que la *Western Aphasia Battery* (Kertesz, 2006), la *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (Goodglass, Kaplan, & Barresi, 2000) ou, en français, le Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie (Nespoulous et al., 1992). De façon générale, l'évaluation de la production du discours reste encore largement basée sur des grilles de cotation qualitatives, qui peinent à décrire de façon précise et objective la performance en discours chez les personnes avec aphasie. Depuis le début des années 2000, l'utilisation de programmes d'analyse semi-automatique du discours tels que le logiciel CLAN (MacWhinney, 2017) permet toutefois aux chercheurs de mesurer les variables quantitatives et microstructurelles du discours plus facilement.

5.3 L'impact de l'aphasie post-AVC sur le discours

De façon générale, la littérature portant sur l'impact de l'aphasie post-AVC sur des mesures quantitatives du discours est majoritairement basée sur des études menées dans la phase chronique du trouble ou visant à mesurer l'effet d'interventions sur la production langagière (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Gordon, 2008; Marini, Caltagirone, Pasqualetti, & Carlomagno, 2007). Celles-ci révèlent la présence de déficits significatifs dans le discours chez les personnes avec aphasie, dans de nombreux domaines langagiers. Les prochains paragraphes survoleront les résultats des principales études s'étant intéressées à l'impact de l'aphasie post-AVC sur différentes mesures du discours, incluant les mesures de productivité verbale, d'informativité et d'efficacité discursive, le contenu lexical et la survenue d'erreurs (p. ex., dysfluidité, paraphasies).

5.3.1 Impact de l'aphasie post-AVC sur les mesures microlinguistiques du discours

5.3.1.1 Impact de l'aphasie post-AVC sur la productivité verbale

Dans un premier temps, l'aphasie post-AVC a de façon assez constante été associée à une réduction dans les mesures de productivité verbale, regroupant entre autres les informations relatives au nombre de mots produits ou au débit de la parole. En effet, on assiste généralement à une diminution du nombre total de mots produits lors de tâches de discours chez les individus atteints d'aphasie post-AVC (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Marini et al., 2007), en plus d'une réduction du débit de la parole (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Marini et al., 2007). Par ailleurs, le débit de la parole a été associé à la sévérité de l'aphasie, avec des débits de parole plus lents observés dans les cas d'aphasie modérée à sévère, comparativement aux cas plus légers (Shewan, 1988). La littérature disponible suggère aussi que la longueur moyenne des énoncés produits décline chez les individus atteints d'aphasie post-AVC, alors que leur discours narratif est généralement caractérisé par des énoncés plus courts relativement à celui de personnes sans atteinte neurologique (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Behrns, Wengelin, Broberg, & Hartelius, 2009).

5.3.1.2 Impact de l'aphasie post-AVC sur le contenu lexical du discours.

L'aphasie post-AVC peut également influencer le contenu lexical du discours, qui réfère notamment à la catégorie grammaticale des mots sélectionnés. En effet, les atteintes en lien avec la sélection lexicale sont fréquentes chez les individus avec aphasie post-AVC. Par exemple, Jaecks, Hielscher-Fastabend et Stenneken (2012) montrent que les individus avec aphasie anomique résiduelle produisent une plus faible proportion de noms et de mots de classe ouverte pendant une entrevue semi-structurée que les individus non aphasiques. Cela dit, les résultats de Behrns et al. (2009) suggèrent que la proportion de mots de classe ouverte produite dans des récits personnels ne permet pas de différencier des individus avec aphasie d'un groupe de participants sans atteinte neurologique. De plus, l'aphasie post-AVC a été associée à une réduction de la diversité lexicale, généralement mesurée en comparant le nombre total de mots produits et le nombre de mots uniques produits : en effet, la majorité des individus atteints d'aphasie post-AVC utiliseraient une variété de mots restreinte dans leur discours, comparativement aux individus en bonne santé neurologique (Fergadiotis & Wright, 2016; Kavé & Goral, 2017).

5.3.1.3 Impact de l'aphasie post-AVC sur la production d'erreurs et de dysfluidités.

Finalement, la littérature scientifique fait également état d'évidences plus directes d'erreurs dans la production langagière des individus avec aphasie post-AVC (Kavé & Goral, 2017). Par exemple, Andreetta, Cantagallo et Marini (2012) ont montré que des individus avec aphasie anomique résiduelle produisent significativement plus de paraphasies sémantiques que les sujets sains. De façon similaire, Jaecks, Hielscher-Fastabend et Stenneken (2012) et Pashek et Tompkins (2002) ont montré que les individus atteints d'aphasie post-AVC produisent plus de dysfluidités et d'erreurs dans le discours qu'un groupe de participants sains.

5.3.2 Impact de l'aphasie post-AVC sur les mesures macrolinguistiques du discours

Plusieurs études suggèrent que les atteintes langagières associées à l'aphasie post-AVC sont également reflétées dans la quantité et la pertinence du contenu sémantique transmis dans le discours (Kavé & Goral, 2017). En effet, cette condition a été fréquemment associée à un déclin significatif de l'informativité du discours (Boyle, 2014; Gordon, 2008; Nicholas & Brookshire, 1993,

1995). Cette mesure fait référence à la quantité d'information juste et pertinente transmise par un sujet dans le cadre de la tâche. À titre d'exemple, Nicholas et Brookshire (1993) ont montré que des individus présentant différents types d'aphasie transmettent moins d'unités d'information correctes (*correct information units*) lors de tâches de description d'image que les individus en bonne santé neurologique. Une étude de Shewan (1988) a quant à elle suggéré qu'il existe une association entre un déclin de l'informativité du discours et la sévérité de l'aphasie post-AVC. Les individus atteints d'aphasie post-AVC légère transmettaient alors davantage d'information pertinente durant une tâche de description d'image que ceux présentant des déficits modérés ou sévères. De plus, les gains secondaires à une thérapie pour les difficultés de dénomination chez des individus présentant une aphasie anomique (c.-à-d., un type d'aphasie post-AVC caractérisé majoritairement par un manque du mot) étaient accompagnés de gains substantiels dans la capacité à transmettre de l'information pertinente au cours d'une tâche de description d'image (Peach & Reuter, 2010). Plusieurs auteurs suggèrent également que l'aphasie post-AVC affecte l'efficacité avec laquelle le contenu sémantique est transmis (Kavé & Goral, 2017). Cette mesure concerne la quantité d'information pertinente transmise mise en relation avec une autre variable comme le temps écoulé ou le nombre de mots produits. Par exemple, la littérature révèle des différences significatives entre les individus atteints d'aphasie post-AVC et des individus sans atteinte neurologique lorsqu'on considère le nombre d'unités d'information en fonction de la durée de l'échantillon de discours (Kavé & Goral, 2017). Des travaux antérieurs suggèrent également une association entre l'efficacité du discours dans le contexte d'une tâche de description d'image et la sévérité de l'aphasie (Gordon, 2008; Shewan, 1988).

5.3.3 Conclusion

Ainsi, ce bref survol de la littérature s'étant intéressée à la production de discours chez les personnes avec aphasie suggère qu'on peut s'attendre à des atteintes touchant plusieurs domaines langagiers dans cette population, incluant la productivité verbale, le contenu sémantique et lexical du discours et la production de dysfluidités et d'erreurs. Cela dit, il demeure difficile de savoir spécifiquement lesquelles de ces mesures sont plus sensibles à l'anomie. En effet, comparativement aux réponses correctes ou incorrectes clairement définies dans les tâches de dénomination d'images, quantifier l'habileté d'un patient à nommer correctement des mots

dans le contexte de la production de discours peut s'avérer beaucoup plus complexe. Aussi, l'utilisation de tests de dénomination d'images reste la méthode la plus couramment utilisée pour quantifier l'anomie. Cela dit, considérant les critiques émises à l'endroit de ces tests, il apparaît important de mieux comprendre quelles sont les mesures qui s'avèrent les plus utiles pour évaluer l'anomie dans le contexte plus écologique de la production de discours chez les personnes avec aphasie.

5.4 Association entre les mesures du discours et la performance en dénomination

Une façon d'identifier les mesures du discours reflétant l'anomie consiste à s'appuyer sur l'hypothèse selon laquelle l'anomie chez un patient atteint d'aphasie post-AVC devrait se manifester dans le contexte de tâches différentes. Ainsi, une pauvre performance lors d'une tâche de dénomination d'images devrait prédire des déficits plus importants dans les mesures du discours qui reflètent le mieux les difficultés d'anomie ; à l'inverse, les patients ayant une anomie plus légère devraient mieux performer, autant lors d'une tâche de dénomination que de description d'image.

Quelques études ont tenté de comparer la performance d'individus atteints d'aphasie post-AVC aux tâches de dénomination et aux tâches impliquant la production de discours, encore une fois principalement dans la phase chronique du trouble, avec des résultats mitigés. Par exemple, Fergadiotis et Wright (2016) ont montré que le score lors d'une tâche de dénomination d'image était un prédicteur faible à modéré de la quantité d'unités d'informations correctes produites chez 98 individus présentant différents types d'aphasie, dans trois types de tâche suscitant le discours : le discours libre, le récit personnel, et le rappel d'histoire. Kong (2011) a utilisé une tâche de description d'image et montré une forte corrélation entre la performance d'individus avec aphasie post-AVC chronique lors d'une tâche de dénomination et le nombre de concepts principaux (*main concepts*) transmis dans une tâche de description d'image. Richardson, Hudspeth Dalton, Fromm, Forbes, Holland et MacWhinney (2018) obtiennent quant à eux des résultats similaires en utilisant une combinaison de séquences d'images, de récits d'histoire et de récits procéduraux, également chez des personnes avec aphasie chronique. Similairement, en

étudiant une cohorte d'individus avec aphasie post-AVC dans les six premiers mois après l'AVC, Hillis et al. (2018) trouvent que la performance lors d'une tâche de dénomination d'images prédit fortement le nombre d'unités d'information correcte transmises dans une tâche de description d'image. Herbert et al. (2008) trouvent quant à eux des corrélations significatives et modérées à fortes entre les scores lors d'une tâche de dénomination d'image et des variables clés liées à la production de noms et de mots de classe ouverte dans le discours. Une autre étude de Hickin, Best, Herbert, Howard et Osborne (2001) rapporte quant à elle une corrélation élevée entre la proportion de noms produits dans une tâche de conversation et la performance en dénomination d'images chez huit individus avec aphasie post-AVC chronique. Finalement, dans une étude de Biran, Ben-O et Yihye-Shmuel (2023) menée auprès de 20 participants aphasiques dans la phase chronique, on trouve des corrélations entre le rendement en dénomination et le pourcentage de noms et de verbes correctement produits (excluant les erreurs phonologiques et sémantiques, les hésitations, les autocorrections et les omissions de mots) dans des tâches de rappel d'histoire et de conversation sur un thème initié.

Tandis que ces études suggèrent des associations significatives entre des mesures spécifiques du discours et les scores lors de tâches de dénomination d'images, d'autres études utilisant des méthodologies similaires ont révélé une faible association entre ces mesures. Par exemple, en utilisant une tâche de conversation, Mayer et Murray (2003) rapportent que bien que les scores en dénomination d'image étaient fortement associés à la sévérité globale de l'aphasie, ceux-ci ne prédisaient pas la proportion d'erreurs corrigées et de mots correctement nommés dans le discours. Similairement, lors d'une étude conduite auprès de 18 individus atteints d'aphasie chronique, Angelopoulou et al. (2018) révèlent que des mesures du discours dans une tâche conversationnelle, incluant la diversité lexicale, la longueur moyenne des énoncés et le nombre de pauses, corrélaient entre elles, mais n'étaient pas significativement prédites par la performance en dénomination d'images.

Ainsi, la plupart des études qui s'intéressent à la relation entre le discours et les habiletés en dénomination d'images ont été conduites auprès de patients dans la phase chronique du trouble et ne se sont intéressées qu'à un nombre restreint de mesures du discours. De plus, la question n'a pas été étudiée en profondeur auprès d'individus dans les stades précoces du trouble, c'est-

à-dire avant l'introduction des interventions thérapeutiques. Par ailleurs, tandis que certaines mesures semblent davantage associées aux habiletés en dénomination d'images, telles que les mesures d'informativité et du contenu lexical du discours, les chercheurs n'ont pu être en mesure d'obtenir un portrait clair des mesures du discours qui reflétaient le mieux les difficultés d'anomie.

5.5 Conclusion du volet n° 2 et lacunes scientifiques

En somme, ce sommaire de la littérature scientifique actuellement disponible n'indique pas de consensus clair par rapport aux mesures associées à l'anomie dans le contexte de la production de discours.

D'une part, la diversité des caractéristiques des patients inclus dans les différentes études et l'hétérogénéité de leurs déficits pourraient potentiellement influencer les résultats obtenus d'une étude à l'autre, par exemple lorsqu'on pense au type de présentation clinique (p. ex., patients avec aphasie de Broca, de Wernicke, etc.) et à l'inclusion, ou non, de patients présentant des troubles concomitants affectant la communication (p. ex., dysarthrie) ou la cognition (voir l'article de Mason et Nickels (2022) pour une revue des différentes caractéristiques des patients inclus dans les articles scientifiques décrivant des associations entre le rendement dans le contexte de tâches de dénomination d'images et les tâches discursives).

D'autre part, il est aussi probable que l'hétérogénéité des mesures du discours extraites et des méthodes d'élicitation du discours utilisées puisse contribuer à l'inconsistance dans les résultats d'étude. En effet, dans une revue de Pritchard, Hilari, Cocks et Dipper (2017), au total 58 mesures quantitatives du discours différentes avaient été décrites dans les 78 études incluses dans la revue et s'intéressant aux habiletés discursives chez les personnes atteintes d'aphasie. Dans la revue de Mason et Nickels (2022), plus de 30 mesures différentes du discours avaient été extraites dans les 11 études sélectionnées. De plus, un même construit peut être opérationnalisé de façon variable d'une étude à l'autre. À titre d'exemple, les mesures macro-structurelles reflétant l'informativité du discours peuvent être opérationnalisées par les « concepts principaux », les « unités d'information correcte » ou encore la « cohérence » des thèmes.

Ensuite, le type de tâche utilisée pour susciter l'échantillon de discours, allant de la description d'image à la narration d'histoire ou la conversation plus « naturelle », ainsi que le stimulus utilisé, le cas échéant, peuvent aussi contribuer à la difficulté à broser un portrait clair des liens existants entre le discours et la dénomination. Le peu d'études s'étant intéressé à plus d'une tâche de discours suggère en effet une corrélation plus élevée entre la performance en dénomination et certaines tâches plus structurées (p. ex., description d'image) que d'autres. Cela pourrait être dû à des caractéristiques du patient en interaction avec la tâche (p. ex., difficulté à conceptualiser le discours sans support visuel) ou encore à des enjeux liés à la cotation (p. ex., difficultés à mesurer correctement les erreurs dans le contexte de tâches moins structurées où le mot-cible est moins prévisible; Mason & Nickels, 2022). Ce faisant, le potentiel de comparaison entre les différentes études devient d'autant plus limité.

6. Conclusion générale

Ainsi, cette revue de la littérature identifie deux lacunes scientifiques importantes dans le domaine de la recherche sur l'aphasie post-AVC, l'une plus fondamentale, et la seconde, plus clinique. Dans un premier temps, une caractérisation détaillée et précise de l'évolution des mesures de diffusion de la matière blanche aux stades aigu, subaigu et chronique de l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche n'a pas été réalisée. Ensuite, nous ne savons pas exactement comment l'anomie, le symptôme le plus couramment associé à l'aphasie post-AVC, se répercute dans la production de discours chez les personnes avec aphasie dans les phases précoces du trouble.

7. Objectifs et hypothèses

De façon générale, le premier volet de cette thèse s'avère plus fondamental et vise à décrire de façon longitudinale les dommages microstructurels subis par la matière blanche à la suite d'un AVC ischémique impliquant l'ACM gauche. Ensuite, le deuxième volet, plus clinique, s'intéresse à l'anomie et à son impact sur la production de discours chez les personnes avec aphasie post-AVC dans la phase précoce du trouble.

7.1 Volet n° 1

Le premier article inclus dans cette thèse, publié dans la revue *Brain Communications* (Boucher et al., 2023), visait donc à explorer le patron d'évolution longitudinale des propriétés microstructurelles de la matière blanche ipsilésionnelle entre les stades aigu (24-72h après l'AVC), subaigu précoce (8-14 jours après l'AVC) et chronique (6 mois après l'AVC) chez des personnes avec aphasie à la suite d'un premier AVC ischémique touchant l'ACM gauche.

La méthode utilisée est l'IRMd et inclue l'extraction de différentes mesures de diffusion, soit la FA, la MD, l'AD et la RD. En nous basant sur la revue de la littérature existante, nous avons aussi délimité trois régions d'intérêt : la matière blanche directement lésée à la suite de l'AVC ischémique, la matière blanche se retrouvant en périphérie (zone périlésionnelle), ainsi que la matière blanche se trouvant dans le reste de l'hémisphère ipsilésionnel (matière blanche ipsilésionnelle non lésée). Nos hypothèses générales ont été basées sur les données issues de la revue de la littérature existante, qui suggère des patrons d'évolution longitudinale des mesures de diffusion (valeurs de FA, MD, AD et RD) qui varient selon la région étudiée et le stade de progression de l'AVC. Plus spécifiquement, nous nous attendions à observer une relative stabilité des mesures de diffusion (FA, MD, AD, RD) dans la matière blanche ipsilésionnelle non lésée, des changements de diffusion significatifs d'un stade à l'autre dans la matière blanche lésionnelle, puis une évolution similaire, mais plus lente, dans la matière blanche périlésionnelle. Nous interpréterons ensuite les résultats obtenus en considérant les connaissances issues des modèles portant sur les mécanismes pathophysiologiques sous-tendant les dommages structurels subis par la matière blanche après l'AVC ischémique.

7.2 Volet n° 2

Ensuite, le second article inclus dans cette thèse, publié dans la revue *The Clinical Neuropsychologist*, visait à caractériser l'anomie chez les personnes avec aphasie post-AVC dans la phase précoce du trouble, plus précisément dans la phase subaiguë précoce de l'AVC.

7.2.1 Objectif n° 1

Le premier objectif de cet article est d'évaluer l'impact de l'aphasie post-AVC sur une variété de mesures quantitatives de la production de discours suscité à l'aide d'une tâche de description

d'image. Pour ce faire, nous comparons les performances d'un groupe de personnes avec aphasie post-AVC en phase subaiguë à celles d'un groupe de patients témoins en bonne santé neurologique, pour une variété de mesures discursives. Ces dernières ont été sélectionnées en se basant sur la revue de littérature scientifique existante sur l'aphasie. Nous avons inclus des mesures appartenant à une variété de domaines langagiers, incluant des mesures de productivité verbale (durée, nombre total de mots, nombre de mots par minute), d'informativité et d'efficacité, de diversité lexicale, de sélection lexicale et d'erreurs dans le discours. Nous émettons l'hypothèse générale que le rendement du groupe de personnes avec aphasie post-AVC se distinguera significativement du groupe de participants témoins pour des mesures relatives aux deux niveaux d'analyse du discours, c.-à-d., les aspects micro- (p. ex., productivité verbale, contenu lexical, erreurs) et macrolinguistiques (p. ex., informativité ou efficacité discursive).

7.2.2 Objectif n° 2

Ensuite, le deuxième objectif de l'article était d'identifier les mesures du discours qui semblent refléter le plus précisément les difficultés d'anomie chez les personnes avec aphasie post-AVC. Nous nous intéressons donc à la relation entre les mesures discursives pour lesquelles nous avons trouvé des différences significatives entre les groupes (objectif n° 1) et le rendement obtenu par le groupe de patients dans le contexte de la tâche de dénomination d'images. En nous basant sur la littérature existante dans le domaine, nous émettons l'hypothèse que la performance en dénomination sera prédictive du rendement pour certaines mesures du discours, plus spécifiquement celles relatives à l'informativité et au contenu lexical.

Chapitre II : Méthode et résultats

Article 1 : Longitudinal Evolution of Diffusion Metrics After Left Hemisphere Ischemic Stroke

Johémie Boucher^{1,2}, Karine Marcotte^{3,4}, Christophe Bedetti^{1,2}, Bérengère Houzé^{1,2}, Maxime Descoteaux⁵, Amélie Brisebois^{3,4}, Alberto Osa García^{3,4}, Elizabeth Rochon^{6,7,8,9}, Carol Leonard¹⁰, Alex Desautels^{3,11}, Simona M. Brambati^{1,2}

Reference : Boucher, J., Marcotte, K., Bedetti, C., Houzé, B., Descoteaux, M., Brisebois, A., ... & Brambati, S. M. (2023). Longitudinal evolution of diffusion metrics after left hemisphere ischemic stroke. *Brain Communications*, 5(6), fcad313.

Author affiliations

1 Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

2 Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

3 Centre de recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada.

4 École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

5 Département d'informatique, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.

6 Department of Speech-Language Pathology, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

7 KITE Research Institute, Toronto Rehab, University Health Network, Toronto, Canada.

8 Heart and Stroke Foundation, Canadian Partnership for Stroke Recovery, Ontario, Canada.

9 Rehabilitation Sciences Institute, University of Toronto.

10 School of Rehabilitation Sciences, University of Ottawa.

11 Département des neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Corresponding author: Simona M. Brambati, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), 4545 chemin Queen-Mary, Montréal (QC) H3W 1W5. Email : simona.maria.brambati@umontreal.ca

Abstract

White matter (WM) is often severely affected after human ischemic stroke. While animal studies have suggested that various factors may contribute to WM structural damage after ischemic stroke, the characterization of damaging processes to the affected hemisphere after human stroke remains poorly understood. Thus, the present study aims to thoroughly describe the longitudinal pattern of evolution of diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) metrics in different parts of the ipsilesional WM after stroke. We acquired dMRI and T1-weighted images in 17 patients who had suffered from a single left hemisphere ischemic stroke, at 24–72 hours, 8–14 days, and 6 months post-stroke. For each patient we created 3 regions of interest: 1) the WM lesion, 2) the perilesional WM, and 3) the remaining WM of the left hemisphere. We extracted diffusion metrics (fractional anisotropy [FA], mean diffusivity [MD], and axial [AD] and radial diffusivities [RD]) for each region and conducted two-way repeated measures ANOVA with stage post-stroke (acute, subacute, and chronic) x ROI (WM lesion, perilesional WM, and remaining WM). FA values stayed consistent across time points, with significantly lower FA values in the WM lesion compared to the perilesional WM and remaining WM tissue, and FA of the perilesional WM also significantly lower than that of the remaining WM. MD, AD, and RD in the WM lesion were all decreased in the acute stage compared to perilesional WM and remaining WM, but significantly increased in both the subacute and chronic stages. Significant increases in MD and RD in the perilesional WM were seen in the later stages of stroke. Our findings suggest that various physiological processes are at play in the acute, subacute, and chronic stages following ischemic stroke, with the infarct territory and perilesional WM affected by ischemia at different rates and to different extents throughout the stroke recovery stages. The examination of multiple

diffusivity metrics may inform us about the mechanisms occurring at different time points, i.e. focal swelling, axonal damage, or myelin loss.

Abbreviated Summary

Boucher et al.'s findings suggest that examination of multiple diffusivity metrics may inform us about various physiological processes occurring within the lesional and perilesional white matter in the acute, subacute, and chronic stages post-stroke, such as focal swelling, axonal damage, or myelin loss.

Running title: Longitudinal dMRI metrics after stroke

Introduction

White matter (WM) is affected in most cases of human ischemic stroke, with WM accounting for half of the lesion volume on average (Y. Wang et al., 2016). Moreover, recent literature highlights the independent contribution of WM injury to neurological dysfunction after stroke (Corbetta et al., 2015; Y. Wang et al., 2016). However, mechanisms of WM damage after ischemic stroke, while distinctly different, have received far less attention than those of grey matter damage. The main explanation for this omission is that the brain of rodents, which are the most often used in animal stroke studies, have much less WM than human brains. Therefore, there has been a tendency to falsely believe that grey matter is more vulnerable to ischemia than WM tissue (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al., 2016) and that the protection of neuron cell bodies alone is sufficient to promote brain recovery after stroke (Grotta et al., 2021). Indeed, studies have shown that WM has lower blood flow than grey matter under normal conditions and that it receives less collateral circulation, making it particularly vulnerable to ischemia (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al., 2016). However, the pathophysiological mechanisms of WM damage after human stroke remain poorly understood.

Nonetheless, a few animal studies focusing on WM damage after stroke have helped develop models describing various mechanisms contributing to structural damages to lesional and perilesional tissue after ischemic stroke, including both axonal and myelin disintegration. According to the most commonly proposed animal models (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al.,

2016), very early after stroke, hypoxia, ischemia, or glucose deprivation leads to energy reduction and loss of adenosine triphosphate (ATP) in the affected WM. Then, failure of Na^+/K^+ ATPase leads to Na^+ channel activation followed by Ca^{2+} entering the axons, causing a loss of ionic gradient reversibly altering the action potentials (Grotta et al., 2021). Subsequent accumulations of toxic levels of calcium prompt molecular cascades leading to the degradation of the axonal cytoskeleton and organelles, focal axonal swelling, and finally the disruption of axonal integrity (Grotta et al., 2021). A parallel effect of energy deprivation is the release of glutamate into the extracellular space from axons, astrocytes, and oligodendrocytes, causing activation of ionotropic AMPA/Kainate receptors located on glial cells. Prolonged glutamate receptor activation then triggers excitotoxic damage to oligodendrocytes (i.e., myelin-producing cells) and oligodendrocyte progenitor cells, causing myelin damage (Y. Wang et al., 2016).

In sum, WM is highly vulnerable to ischemia and is often severely damaged following stroke. Animal studies suggest that various factors may contribute to WM structural damage after ischemic stroke, but the characterization of damaging processes affecting WM after human stroke remains poorly understood. Until recent years, proper techniques to investigate WM damages in vivo were lacking, but the development of diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) has provided new tools to address this issue.

dMRI is a non-invasive technique that has been used to display the normal architecture of WM in humans, as well as the changes associated with brain injury (Y. Wang et al., 2016). As water diffusion is constrained by the presence and the orientation of biological barriers (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013), water in WM usually moves more easily along the axonal tract, while myelination restricts water movement perpendicular to the fasciculation (Beaulieu, 2002). In general, studies have shown that structural modifications induced by stroke (e.g., axonal damage, swelling processes, and demyelination) can significantly alter the characteristics of tissue water diffusion, making dMRI very suitable for the longitudinal assessment of WM damage after human stroke (Osa García, Brambati, Desautels, & Marcotte, 2022). Indeed, dMRI can be particularly useful as it allows the extraction of the microstructural characteristics of the tissue directly damaged by the stroke, and also of surrounding or more distant WM tissue. The most frequently reported diffusion measure of WM is fractional anisotropy (FA), followed by mean

diffusivity (MD) (Pinter et al., 2020). FA quantifies the degree of directional dependence (anisotropy) of diffusion, while MD reflects the average magnitude of water molecules diffusion within a voxel.

Whereas both increased and reduced FA in the infarct and surrounding WM have been reported in the acute stage of human stroke, most studies indicate decreased FA in the later stages. For instance, several studies reported low FA values in the infarct site (e.g., Alegiani et al., 2019; Buffon et al., 2005; Lampinen et al., 2021) or perilesional WM (e.g., Groisser et al., 2014; Moulton et al., 2015; Pinter et al., 2020; Thomalla et al., 2004) in the early stages of stroke. Doughty, Wang, Feng, Hackney, Pani, and Schlaug (2016) also found lower mean FA in the ipsilesional corticospinal tract within 80 hours after ischemic stroke onset, while Pinter et al. (2020) showed that FA in the WM of the lesioned hemisphere was reduced 24–72 hours after ischemic infarction in the territory of the middle cerebral artery. Studies in rodents found similar results, with reduced FA in most of the infarct site at 3 days post-stroke (van der Zijden et al., 2008). However, there have also been reports of preserved or even increased FA early after stroke in the infarct site (e.g., Alegiani et al., 2017; Green et al., 2002) and surrounding WM (Sotak, 2002). In fact, several human and animal studies convergently report significantly reduced FA in the chronic stage post-stroke in the perilesional or, more generally, in the ipsilesional WM (e.g., Buffon et al., 2005; Dijkhuizen et al., 2012; Groisser et al., 2014; Liu et al., 2018; Pinter et al., 2020; Umarova et al., 2017). Decreased FA in the chronic stage is thought to reflect a permanent disruption of WM structural integrity (e.g., due to axonal or myelin loss; Dijkhuizen et al., 2012) This being said, some findings from animal (e.g., van der Zijden et al., 2008) and human studies (Schaechter et al., 2009) reveal that the initial reductions of FA may be followed by normalization or enhancing of FA in the ischemic perilesional tissue, suggesting that initial damages may be followed by a structural reorganization of surrounding WM in the later stages of stroke.

Regarding MD, most studies reported a decrease early after stroke, followed by a subsequent normalization and elevation in the subacute and chronic stage, respectively. Very early after cerebral ischemia, cytotoxic edema (i.e., shifting of water from the extracellular to the intracellular space) occurs, creating “beading” of axons and dendrites and thereby hindering the movement of water molecules, causing MD to decrease in the ischemic infarct territory (Alegiani

et al., 2019; Alegiani et al., 2017; Lampinen et al., 2021) and in ipsilesional surrounding WM (Moulton et al., 2015; Moulton et al., 2019). Pinter et al. (2020), however, did not find significant reductions of MD in various regions of the ipsilesional WM 24–72 h following ischemic stroke. This initial phase is usually followed by significant MD increases in the infarct territory (Alegiani et al., 2019; Lampinen et al., 2021) and the perilesional and/or ipsilesional hemisphere (Buffon et al., 2005; Liu et al., 2018; Pinter et al., 2020; Umarova et al., 2017), which may occur as soon as seven days post-stroke and persist into the chronic stage. At this stage, prolonged energy deprivation in the affected tissue is thought to cause the rupture of cell membranes (due to toxic intracellular accumulations of calcium) and/or demyelination processes (due to excitotoxic damage to oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitor cells) (Y. Wang et al., 2016), increasing the extracellular space (Sotak, 2002) and thereby permitting a larger displacement of water molecules for the same diffusion time (MD increases). Thus, diminished FA and elevated MD have been associated with loss of WM structural integrity chronically post-stroke, but the exact timeline regarding changes occurring between the acute and the chronic stage remains ambiguous. Furthermore, while FA and MD are sensitive to microstructural WM changes, they are not specific to the type of change that occurs (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007; Ranzenberger & Snyder, 2019). For instance, low FA and high MD cannot help us to distinguish mechanisms of axonal disruption from those of myelin degeneration (Pinter et al., 2020).

Some studies have started to report measurements of the radial and axial diffusivities, which may demonstrate more specific relationships to white matter pathology. Radial diffusivity (RD) measures diffusivity perpendicular to the axons while axial diffusivity (AD) measures diffusivity parallel to the principal direction of the tensor, i.e., along the length of the axon. In general, RD is assumed to reflect myelin integrity, as some studies have confirmed increased RD in dysmyelination and demyelination (Janve et al., 2013; Song et al., 2002). A few studies, however, have instead observed decreased AD or FA with demyelination (Lazari & Lipp, 2021). Usually, reductions in AD have been associated with axonal morphological changes (Y. Wang et al., 2016).

In the acute stage of stroke, the affected WM is often characterized by reduced values of AD with either normal or altered RD values, depending on the study. This pattern of diffusion is thought to reflect early axonal membrane disintegration creating barriers to water longitudinal diffusion

and reducing AD in the infarct territory (Alegiani et al., 2019) and surrounding white matter (Groisser et al., 2014; Moulton et al., 2015; Moulton et al., 2019; Thomalla et al., 2004) within the first days after stroke. Reduced RD that occurs in some studies may reflect acute cell swelling within the infarct territory in the early stages of stroke (Dijkhuizen et al., 2012; Sotak, 2002). Initial decreases in AD and/or RD are usually followed by progressive increases in the affected WM. Indeed, normal or higher AD and RD values have been noted in the subacute and/or chronic stages in the lesion core (Alegiani et al., 2019; Lampinen et al., 2021; Thomalla et al., 2005) and in ipsilesional WM tracts, more generally (Groisser et al., 2014; Liu et al., 2018). This pattern of diffusion has been associated with demyelination, causing RD increases, and removal of cellular debris resulting in re-establishment or increase in diffusion in the longitudinal direction (AD increases).

Although the association between dMRI metrics and physiological metrics is not completely established, available literature shows the importance of reporting the pattern of changes various metrics in stroke patients, in the lesional and perilesional WM tissue, to allow a better understanding of the evolution of the disease. However, most studies have failed to report changes from the acute to the chronic stage. In addition, these studies have often focused on distinct dMRI metrics, usually FA or MD, without giving a more global portrait combining different metrics. Finally, most studies have investigated WM of entire hemispheres or entire WM tracts, without looking at specific ROIs relative to the lesion site (lesional, perilesional and ipsilesional WM excluding the lesion, etc.), which could account for the inconsistencies found in the existing literature.

Thus, the objective of the present study is to characterize the evolution of all diffusivity metrics at different stages post-stroke in the WM involved in the original stroke lesion, the perilesional WM and the remaining ipsilesional WM. To this aim, for each post-stroke participant included in the study, we traced the WM lesion, perilesional WM and the remaining ipsilesional WM based on acute (24–72 h post-stroke) MRI images. From each of these regions, we then extracted and compared all diffusivity metrics based on dMRI images obtained at acute, subacute (between 8- and 14-days post-stroke) and the chronic (around 6 months post-stroke) stages.

Methods

Participants

Seventeen participants, including 8 women and 9 men, were recruited from the stroke unit of *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*, and were evaluated between May 2015 and August 2018. In order to include a more homogeneous group of patients with similar stroke etiology, only right-handed participants who had suffered a first single ischemic stroke in the middle cerebral artery of the left hemisphere were recruited. They were assessed at three-time points: the acute stage (24–72 h post-stroke); the subacute stage (between 8- and 14-days post-stroke); and the chronic stage, (around 6 months post-stroke). Exclusion criteria included: history of major psychiatric disorders, learning disabilities, previous traumatic brain injury, previous intracranial surgery, previous stroke damaging the left and/or the right hemisphere, uncorrected visual and/or hearing problems, hemorrhagic stroke, sub-thalamic stroke, and/or other neurological conditions. Sociodemographic data is presented in Table 1. First language was French for all participants. The study was approved by the ethics review board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de Montréal* (Project #MP-32-2018-1478), and written informed consent was obtained from all participants.

MRI data acquisition

T1-weighted images were acquired with a Skyra 3T scanner (Siemens Healthcare, USA) at the Radiology Department of the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*. High resolution 3D T1-weighted images (TR = 2 200 ms, TE = 2,96 ms, TI = 900 ms, FOV = 250 mm, voxel size = 1x1x1 mm³, matrix = 256 × 256, 192 slices, flip-angle = 8°) were obtained using a Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) sequence. Participants also underwent a diffusion MRI (dMRI) acquisition protocol. Diffusion weighted images were acquired according to the following parameters: TR = 11 000 ms, TE = 86 ms, field of view = 230 mm, voxel resolution = 2 × 2 × 2 mm³, flip angle = 90°, bandwidth = 1700, EPI factor = 67, 68 sagittal slices covering the entire brain including the brainstem, with one T2-weighted image (b = 0 s/mm²) and 64 images with non-collinear diffusion directions with a b-value of 1 000 s/mm² in a posterior-anterior acquisition,

and two T2-weighted images with $b = 0$ s/mm², one being a posterior-anterior acquisition, the other an anterior-posterior acquisition (time of acquisition = 12 min 30s).

DWI-weighted and T1-weighted image pre-processing

First, T1-weighted images were automatically processed with the longitudinal pipeline in FreeSurfer to create an unbiased within-subject template space (Reuter, Schmansky, Rosas, & Fischl, 2012) based on the three T1-weighted longitudinal images. Second, DWI-weighted images were pre-processed through several processing steps, including noise correction with the Marchenko-Pastur principal component analysis method using Mrtrix3 (Tournier et al., 2019), correction for subject movement, eddy-currents and susceptibility-induced distortions with AP-PA images using the commands eddy and topup of the FSL package (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012), correction for N4 bias using the ANTs package (Avants, Tustison, & Song, 2009), computation of the DTI metrics (fractional anisotropy [FA], mean diffusivity [MD], axial diffusivity [AD] and radial diffusivities [RD]) using DIPY (Garyfallidis et al., 2014), registration of T1-weighted images on the $b=0$ mm²/s and the FA images using nonlinear SyN from ANTs (Avants, Tustison, & Song, 2009). All these steps were encapsulated in a fully automated and reproducible pipeline TractoFlow (Theaud, Houde, Boré, Rheault, Morency, & Descoteaux, 2020; Theaud, Houde, Boré, Rheault, Morency, & Descoteaux, 2019) using the technologies of Nextflow (Di Tommaso, Chatzou, Floden, Barja, Palumbo, & Notredame, 2017) and Singularity (Kurtzer, Sochat, & Bauer, 2017) to run softwares in a fixed container with known software versions, thereby increasing the reproducibility of the analysis. In addition, Tractoflow is adapted for high performance computers, allowing more efficient analysis runtime (Theaud et al., 2020; Theaud et al., 2019). We used the Atlas Based Segmentation profile of TractoFlow version 2.3.0 recommended to run on pathological data (Theaud et al., 2019) with the FreeSurfer anatomical images in the within-subject template space.

Lesion demarcation and analysis

A semi-automated demarcation of each brain lesion in acute phase was performed for each participants using *Clusterize* (Clas, Groeschel, & Wilke, 2012). <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/en/research/neuroimaging/software/> This SPM toolbox

(<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/en/research/neuroimaging/software/>) has previously shown to have a good reliability in acute lesion demarcation in post-stroke patients (De Haan, Clas, Juenger, Wilke, & Karnath, 2015). We used this toolbox with SPM12, running under Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA).

Clusterize computed hypo-intensities clusters of voxels on MD maps (set with default parameters). Then, cluster(s)-of-interest corresponding to the lesion were manually selected and adjusted to fit the lesion in each slice by a study team member (BH). Secondly, each lesion file was counter-verified and adjusted (if needed) with MI-brain software (Imeka Solutions Inc.), with the help of MD maps and b0 DWI maps by two experienced in lesion delineation team members (BH & SMB). Both raters were blind to participant's identity.

Lesions were then realigned to the within-subject longitudinal space (Reuter et al., 2012). For each patient, we created three ROIs based on the lesion images realigned in the within-subject longitudinal space:

- 1) The WM lesion, which consisted of the outlined lesion overlaid on a WM mask;
- 2) The perilesional WM (pWM), which was obtained for each participant by first creating a peri-infarct mask by dilating the infarct 8 mm using the `scil_dilate_labels.py` script (<https://github.com/scilus/scilpy>) and subtracting the initial infarct from the dilated infarct. To account for partial lesion volume, the peri-infarct area between 0 and 3 mm beyond the initial infarct rim was also subtracted, giving a thickness of 5 mm for this mask. The peri-infarct mask was then overlaid on a WM mask to create the pWM ROI;
- 3) The remaining left hemisphere WM (rWM) was obtained by subtracting the lesion, the peri-infarct mask, and partial lesion volume boundary from a WM mask of the left hemisphere.

For each ROI, we extracted relevant dMRI metrics, i.e. FA, MD, AD, and RD. WM lesion size was also computed.

Statistical analyses

We conducted separate two-way repeated measures ANOVAs to analyze the effect of post-stroke stage (acute, subacute, chronic) x ROI (WM lesion, pWM, rWM) on each dMRI metric (FA, MD, AD

and RD). Then, for post-hoc analyses, we conducted multiple comparison analysis with Bonferroni correction.

Data availability

The data that support the findings of this study (the python script for creating the ROIs, dMRI-based FA, MD, AD and RD maps, ROIs masks for each patient and spreadsheet with individual metrics values at each time points for each ROI) are available on request from the corresponding author. The raw data are not publicly available because participants did not consent sharing their data.

Results

Table 2 reports the mean values of each diffusion metrics (FA, MD, AD, RD) at the three-time points (acute, subacute, chronic) and in the three ROIs (WM lesion, pWM, rWM). Tables 3 and 4 report the statistical results for ANOVAs, with Bonferroni correction for multiple comparisons. Figure 1 displays the evolution of the four mean diffusion metrics (FA, MD, AD, RD) at the three-time points and in the three ROIs (WM lesion, pWM, rWM).

FA

There was a significant main effect of the ROI, with significantly lower FA values in the WM lesion compared to pWM and rWM and in the pWM compared to the rWM. There was no significant effect of the stage post-stroke or ROI * stage post-stroke interaction.

MD

The analysis of MD values showed a significant main effect of ROI and of the stage post-stroke. More importantly for the present objective, the analysis revealed a significant ROI * stage post-stroke interaction, indicating that the evolution of the MD metrics at different stage post-stroke varies from a ROI to another.

In the WM lesion, MD values significantly increased from acute and subacute stages and from subacute to chronic stage. Compared to rWM, MD values in the WM lesion were significantly lower in both acute and subacute stages and significantly higher in the chronic stage. On the other hand, in the pWM, no MD changes were observed between acute and subacute stage, where the

MD values were comparable to the rWM. However, a significant increase of MD was observed in pWM between subacute and chronic stage. A modest albeit significant increase of MD between the subacute and chronic stage was also observed in the rWM. This change was less prominent compared to that observed in pWM (and WM lesion). In fact, MD was significantly higher in pWM compared to rWM in chronic stage. It must be noted that the Cohen's d for the comparison between subacute and chronic stages in rWM ($d = 0,34$) indicates a relatively small effect size, while all the stage comparisons observed in WM lesion and pWM were associated with effect size that exceeded Cohen's convention for a large effect ($d = 0,80$).

AD

The analysis of AD values showed a significant main effect of ROI and of stage post-stroke. A significant ROI * stage post-stroke interaction was also observed.

In WM lesion, AD values significantly increased from acute and subacute stages and from subacute to chronic stage. AD values were significantly lower in WM lesion compared to both pWM and rWM at the acute and subacute stages, and they were significantly higher than both pWM and rWM at the chronic stage.

In the pWM, the AD values were stable between acute and subacute stages. AD values in pWM were comparable to rWM in acute stages and slightly but significantly lower ($p=,042$, $d=0,36$) in the subacute stage. There was a significant increase of AD in pWM between subacute and chronic stages. An increase of AD between subacute and chronic stages was also observed in rWM. No difference was observed between AD in pWM and in rWM at the chronic stage.

RD

The analysis of RD values showed a significant main effect of ROI (higher RD in both WM lesion and pWM compared to rWM) and of stage post-stroke (higher RD values in subacute compared to acute stages, in chronic compared to subacute stages, and in chronic compared to acute stages) and significant ROI * stage post-stroke interaction.

In WM lesion, RD values significantly increased from acute and subacute stages and from subacute to chronic stage. RD values were significantly lower in WM lesion compared to pWM

and rWM at the acute stage, comparable at subacute stage and higher at chronic stage. In pWM, RD values were stable, although higher than rWM, between acute and subacute stages, but they significantly increased between subacute and chronic stages. Subtle but significant increases in RD between subacute and chronic stages were also observed in rWM ($p = .047$, $d = 0.29$). However, RD values were significantly higher in pWM compared to rWM in chronic stage.

Additional analyses

WM lesion size could differ from a participant to another. Consequently, the size of the pWM, that is based on the dilatation of the WM lesion, could differ as well. In order to control for the WM lesion size, we reran the analyses including the size of the WM lesion as a covariate in the model. All the main effects, the interactions, and the majority of post-hoc comparisons reported in the main analyses were still significant after controlling for lesion size. Only few differences from the main analysis were observed, not impacting the main results highlighted in the study. The effects of the ROI at subacute stage ($F(2,30) = 3.88$, $p = .053$) and chronic stage ($F(2,30) = 3.79$, $p = .065$) on MD values and the effect of stage post stroke on RD values in the pWM ($F(2,30) = 2.87$, $p = .097$) became marginal, most likely due to diminished statistical power. The effect of the stage post-stroke in the rWM for MD ($F(2,30) = .43$, $p = .655$) and AD ($F(2,3) = .35$, $p = .709$) and the effects of the ROI on AD values at the chronic stage ($F(2,30) = .38$, $p = .688$) were, however, not significant.

Discussion

In the present study, we aimed to explore the pattern of dMRI-based diffusivity metrics in the ipsilesional WM (i.e., in the WM lesion, the pWM, and the rWM) after a first left middle cerebral artery ischemic stroke, in the acute, subacute, and chronic stages post-stroke. Overall, our findings suggest that various pathophysiological processes occur at the different time points following ischemic stroke, with the infarct territory and perilesional WM affected by ischemia at different rates and to different extents. The pattern observed in the infarct core in the acute stage is compatible with the early fragmentation of axons and focal axonal swelling. Subsequent rises in AD may reflect the process of removing cellular debris. Large increases in RD and MD values could be a consequence of myelin degradation that occurs at later stages of the disease. This

effect would be particularly severe in the site of the ischemic stroke where decreased blood flow leads to diminished energy supply (triggering myelin damage). Within the pWM area, we observed similar but delayed diffusion changes as in the infarct core, consistent with studies showing diffusion changes occurring first in the infarct and then extending to distal parts of WM tissue. The following paragraphs summarize the diffusion changes occurring in each ROI, and their possible association with pathophysiological mechanisms following ischemic stroke.

WM lesion

The overall pattern of diffusion (low FA, MD, AD, and RD) observed within the infarct territory at the acute stage suggests that cytotoxic edema and axonal disintegration are already occurring within the lesion in the first few days after stroke. Specifically, this is compatible with the model of pathophysiological mechanisms of WM injury based on animal studies, according to which a cascade of events initiated by energy reduction due to ischemia and loss of adenosine triphosphate (ATP) leads to intracellular accumulations of toxic levels of calcium. Ultimately, this results in the degradation of the axonal cytoskeleton and organelles, focal axonal swelling, and axonal disintegration. Indeed, we observed low FA, combined with MD decreases, reflecting the structural damages affecting the WM in the ischemic infarct in the first few days after stroke. While FA and MD were sensitive to early microstructural WM changes, they remained unspecific about the type of change that occurs (Pinter et al., 2020) and were therefore interpreted in combination with other diffusion metrics. Based on the knowledge of the pathophysiological impact of an ischemic stroke on WM tissue, we believe that the observed decrease in AD in the lesion site, considered alongside reduced FA and MD, reflects acute axonal disintegration in the infarct territory: as axonal structures degrade due to cell necrosis, cellular debris is created, forming new barriers to diffusion parallel to the axon and reducing FA, MD, and AD in the first days after stroke. This was consistent with findings from most animal and human stroke studies (e.g., Alegiani et al., 2019; Buffon et al., 2005; Dijkhuizen et al., 2012; Lampinen et al., 2021; Moulton et al., 2015; Moulton et al., 2019; van der Zijden et al., 2008). While there have been a few reports of normal or even increased FA in the lesion core acutely after stroke (e.g., Alegiani et al., 2017; Green et al., 2002), it should be noted that FA also incorporates the magnitude of RD, which can lead to pseudo-normal or even elevated FA values hyperacutely. For example, Alegiani

et al. (2017) and Green et al. (2002) reported elevated FA in the infarct territory hyperacutely after stroke (at 8 and <27 hours after symptom onset, respectively); whereas low FA has mostly been observed in the later acute window in other studies (Alegiani et al., 2019; Buffon et al., 2005), including the present one (i.e., between 24 and 72 hours). Thus, patient inclusion at various points in the hyperacute and acute stages may result in differences in FA measurements between studies. In accordance with previous evidence (Alegiani et al., 2019; Alegiani et al., 2017; Dijkhuizen et al., 2012; Lampinen et al., 2021; Sotak, 2002), we also found significantly lower RD in the WM lesion at the acute stage (compared to the pWM and rWM), reflecting restricted perpendicular diffusion in this region. Thus, our findings support the idea of cytotoxic edema occurring at early time points, decreasing MD and RD due to cellular swelling (“beading” of axons) increasing extracellular tortuosity (Osa García et al., 2022). Indeed, WM has less collateral blood flow than grey matter, making it particularly vulnerable to rapid cell swelling and tissue edema after ischemic stroke (Y. Wang et al., 2016).

Then, the overall pattern of diffusion that we observed within the WM lesion in the subacute stage (low FA with MD, AD, and RD increases) is compatible with persisting axonal damage, combined with the elimination of cellular debris and a diminution of cell swelling, therefore partially restoring diffusion. Indeed, at the subacute time point, we found FA values that remained significantly lower in the WM lesion compared to the pWM and rWM, which was consistent with findings from most studies (e.g., Lampinen et al., 2021). This was accompanied by a significant increase in AD, which remained, however, lower in the infarct territory compared to the pWM and rWM. Low FA, with increasing, but persistently low AD values, most likely reflects the axonal damage within the infarct territory, along with the ongoing process of removing the cellular debris by phagocytic microglia, thereby subtly increasing the diffusion in the longitudinal direction (Burzynska et al., 2010). Consistent with other studies conducted in the subacute stage (e.g., Alegiani et al., 2019), RD and MD values also increased to levels that were similar to that of the pWM and rWM (Alegiani et al., 2019). This was attributed to a decrease of cytotoxic edema, causing increases of the extracellular space restoring diffusion perpendicularly to the axon in the ischemic territory (Sotak, 2002).

Finally, the pattern of diffusion observed within the WM lesion in the chronic stage (low FA, with elevated MD, RD, and AD) suggests that the processes of myelin degradation occur in the later stages of human stroke. Importantly, this may reflect similar mechanisms to those proposed by the animal models of pathophysiological mechanisms of WM injury, in which sustained energy deprivation, resulting in prolonged glutamate receptor activation, triggers excitotoxic damage to oligodendrocytes and oligodendrocytes progenitor cells, causing the degradation of myelin sheaths. Indeed, FA remained stable and consistently low in the ischemic territory from the acute to the chronic stage, reflecting permanent damage to the WM lesion tissue. Then, the findings of chronically elevated MD and RD within the infarct territory compared to the other regions (while FA values remain decreased) is consistent with the degradation of myelin sheaths as indicated by increased diffusion perpendicular to the axons in the lesion core (Sotak, 2002). AD values also continued to increase in the WM lesion between the subacute and the chronic stage, and became comparable to the pWM and rWM, indicating little restriction to longitudinal water diffusion in the ischemic territory in the chronic stage, which most likely reflects the axonal disintegration and the process of the removal of cellular debris hindering water movement that had started in the subacute stage.

pWM

Within the pWM area, we observed similar but delayed diffusion changes, indicating axonal damage causing acute FA and subacute AD decrease, followed by myelin loss causing chronic increases in MD and RD.

The acute pattern of diffusion in the pWM suggests that some early microstructural changes are visible in the WM surrounding the stroke lesion early after stroke. While the pWM tissue was characterized by lower FA values in the acute stage compared to the rWM, RD was slightly elevated and no significant differences were found for MD and AD (i.e., no clear indication of focal swelling and/or axonal disintegration). These findings indicate a slight diminution of diffusion anisotropy, which may suggest an early loss of structural integrity (e.g., due to focal axonal damage) in the WM surrounding the infarct site. This was compatible with the results of Groisser et al. (2014) and Shaheen, Sayed, Magdy, Saad, Magdy, and Daker (2022). Both studies found a significant loss of FA, but no change in other parameters in the peri- and ipsilesional corticospinal

tract in patients who had suffered acute ischemic stroke in the middle cerebral artery territory. Similarly, Doughty et al. (2016) found lower mean FA in patients with motor impairment in the ipsilesional corticospinal tract within 80 hours after ischemic stroke onset in the areas that were the closest to the original infarct.

Then, the pattern of reduced FA and AD observed in the pWM in the subacute stage suggests that signs of axonal disintegration become visible subacutely in the pWM (vs acutely in the WM lesion). Indeed, while FA values stayed low, AD values were lower in the pWM compared to rWM, consistently with findings from Liu et al. (2018), who had found a significant reduction of AD in the ipsilesional corticospinal tract above the primary lesion in the first week after subcortical infarction. This reflects reduced diffusion longitudinally, suggesting that some axonal damages have occurred within the pWM.

Then, our findings regarding the pWM in the chronic stage indicate low FA with increases in AD, RD, and MD and are consistent with persisting damage to WM bordering the lesion, which includes some extent of myelin damage. Such diffusion changes have been found in most studies on human stroke. For instance, in Buffon et al. (2005), low FA with increased MD was noted in the ipsilesional hemisphere at 6 months following middle cerebral artery infarction. Liu et al. (2018) found increases in AD in the ipsilesional corticospinal tract above the primary lesion between the first week after subcortical infarction and a 12-week follow-up. In Umarova et al. (2017), patients displayed longitudinal white matter alterations that included perilesionally reduced FA and increased RD, AD, and MD in the chronic stage. This pattern of diffusion, with low FA and increased RD and MD, indicates increased perpendicular (and overall) diffusion in the pWM tissue, reflecting myelin disintegration processes occurring at the chronic stage that, while less pronounced, may be comparable to those occurring in the WM lesion.

Overall, our findings are consistent with several studies showing that diffusion changes occur first in the infarct and then extend to distal parts of WM fibers (Bhagat et al., 2008; Groisser et al., 2014). This is consistent with the idea that the further away from the infarct site, the longer it takes for damage to occur. According to previous work, these more subtle changes may be explained by the anterograde or retrograde degeneration of fibers directly damaged by the lesion

(i.e., Wallerian degeneration) (Werring et al., 2000). Specifically, in addition to the changes in the infarct itself, the infarct lesion may cut off the nutritional supply in the surrounding WM, leading to degeneration of the nerve fibers, including axonal and myelin sheath disintegration.

rWM

Our findings regarding the rWM area support the idea that this region remains overall unaffected by the changes associated with ischemia at the different stages. Thus, our findings are consistent with studies suggesting that the visible microstructural damages remain constrained to the WM tissue that is the closest to the infarct territory, with no involvement of the WM further from the infarct site. For instance, Doughty et al. (2016) found lower mean FA in patients with motor impairment in the ipsilesional corticospinal tract within 80 hours after ischemic stroke onset, but this early WM degeneration was mostly visible in the areas that were the closest to the original infarct. Similarly, concerning changes from the acute to the chronic stage of stroke, Umarova et al. (2017) showed that degenerative changes associated with FA reduction and MD or AD increases remained constrained to the perilesional region. While there have been some previous reports of microstructural changes in the ipsilesional WM following stroke (Sotak, 2002), it should be noted that the selected ROIs appeared to also encompass the lesion and/or the perilesional sites. This may help to explain the discrepancy between the results and further reflects the importance of delimiting ROIs by their proximity to the lesion site.

Limitations

Future studies could consider replicating these findings in larger datasets. This could allow the assessment of the association between the evolution of diffusion metrics and other variables, such as demographic (e.g., age, sex) and behavioural data. Although the etiology of the stroke was controlled (only first left MCA stroke were included in the study), lesion size and location could differ from one subject to another. The additional analysis controlling for WM lesion size confirmed the main results presented in the article, indicating that they cannot be entirely ascribed to lesion size differences. Considering the lesions could have different locations in different participants, it is highly possible that the mean dMRI metrics extracted in the present study using a voxel-based ROI approach belong to different fiber tracts in different individuals.

This is an intrinsic limitation of the approach. Complementary studies using fiber tracking approaches should be conducted for verifying whether dMRI tracts belonging to different tracts have different profiles.

Conclusion

The present study reports detailed and longitudinal diffusion changes in lesional, perilesional, and remaining ipsilesional WM tissue. Although an association between diffusion metrics and pathophysiological mechanisms cannot be directly established, our results show a pattern that is consistent with different mechanisms that are at play at different stages following stroke. Generally, our findings also indicate that considering FA alone, or FA and MD, only gives partial information about the pathophysiological changes occurring after stroke. Indeed, while the examination of FA values suggests a disruption of structural integrity at all time points in the infarct and perilesional territory, only the combination of FA with other diffusivity metrics, combined with the knowledge of pathophysiological processes following stroke, can give us more information about the mechanisms that occur at different time points (e.g., focal swelling, axonal damage, myelin loss).

Funding

This work was supported by the Heart and Stroke Foundation of Canada [grant number G16-00014039 and G-19-0026212] and the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery Grant Program [grant number RGPIN-2015-05297]. J.B. holds a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). A.B. holds a scholarship from the “Fonds de Recherche du Québec – Santé”. K.M. and S.M.B. hold a Career Award from the “Fonds de Recherche du Québec – Santé”.

Competing interests

The authors report no competing interests.

References

- Alegiani, A. C., MacLean, S., Braass, H., Gellißen, S., Cho, T.-H., Derex, L., Hermier, M., Berthezene, Y., Nighoghossian, N., & Gerloff, C. (2019). Dynamics of Water Diffusion Changes in Different Tissue Compartments From Acute to Chronic Stroke-A Serial Diffusion Tensor Imaging Study. *Front Neurol*, *10*, 158. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00158>
- Alegiani, A. C., MacLean, S., Braass, H., Siemonsen, S., Gerloff, C., Fiehler, J., Cho, T. H., Derex, L., Hermier, M., Berthezene, Y., Nighoghossian, N., & Thomalla, G. (2017). Comprehensive analysis of early fractional anisotropy changes in acute ischemic stroke. *PLoS One*, *12*(11), e0188318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188318>
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316–329.
- Avants, B. B., Tustison, N., & Song, G. (2009). Advanced normalization tools (ANTs). *Insight j*, *2* (365), 1–35.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, *15* (7-8), 435–455.
- Bhagat, Y. A., Hussain, M. S., Stobbe, R. W., Butcher, K. S., Emery, D. J., Shuaib, A., Siddiqui, M. M., Maheshwari, P., Al-Hussain, F., & Beaulieu, C. (2008). Elevations of diffusion anisotropy are associated with hyper-acute stroke: a serial imaging study. *Magn Reson Imaging*, *26*(5), 683-693. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.015>
- Buffon, F., Molko, N., Hervé, D., Porcher, R., Denghien, I., Pappata, S., Le Bihan, D., Bousser, M. G., & Chabriat, H. (2005). Longitudinal diffusion changes in cerebral hemispheres after

- MCA infarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(5), 641-650.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600054>
- Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Bäckman, L., Nyberg, L., Li, S. C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage*, 49(3), 2104–2112.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.041>
- Clas, P., Groeschel, S., & Wilke, M. (2012). A semi-automatic algorithm for determining the demyelination load in metachromatic leukodystrophy. *Academic radiology*, 19(1), 26–34.
- Corbetta, M., Ramsey, L., Callejas, A., Baldassarre, A., Hacker, C. D., Siegel, J. S., Astafiev, S. V., Rengachary, J., Zinn, K., & Lang, C. E. (2015). Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke. *Neuron*, 85(5), 927–941.
- De Haan, B., Clas, P., Juenger, H., Wilke, M., & Karnath, H.-O. (2015). Fast semi-automated lesion demarcation in stroke. *NeuroImage : Clinical*, 9, 69–74.
- Di Tommaso, P., Chatzou, M., Floden, E. W., Barja, P. P., Palumbo, E., & Notredame, C. (2017). Nextflow enables reproducible computational workflows. *Nature biotechnology*, 35(4), 316–319.
- Dijkhuizen, R. M., van der Marel, K., Otte, W. M., Hoff, E. I., van der Zijden, J. P., van der Toorn, A., & van Meer, M. P. (2012). Functional MRI and diffusion tensor imaging of brain reorganization after experimental stroke. *Transl Stroke Res*, 3(1), 36–43.
<https://doi.org/10.1007/s12975-011-0143-8>
- Doughty, C., Wang, J., Feng, W., Hackney, D., Pani, E., & Schlaug, G. (2016). Detection and Predictive Value of Fractional Anisotropy Changes of the Corticospinal Tract in the Acute

Phase of a Stroke. *Stroke*, 47(6), 1520-1526.

<https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012088>

García, A. O., Brambati, S. M., Desautels, A., & Marcotte, K. (2022). Timing stroke: A review on stroke pathophysiology and its influence over time on diffusion measures. *Journal of the Neurological Sciences*, 120 377.

Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., Nimmo-Smith, I., & Contributors, D. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in neuroinformatics*, 8, 8.

Green, H. A., Peña, A., Price, C. J., Warburton, E. A., Pickard, J. D., Carpenter, T. A., & Gillard, J. H. (2002). Increased anisotropy in acute stroke: a possible explanation. *Stroke*, 33(6), 1517-1521. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000016973.80180.7b>

Groisser, B. N., Copen, W. A., Singhal, A. B., Hirai, K. K., & Schaechter, J. D. (2014). Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabilitation and neural repair*, 28(8), 751–760.

Grotta, J. C., Albers, G. W., Broderick, J. P., Kasner, S. E., Lo, E. H., Sacco, R. L., Wong, L. K., & Day, A. L. (2021). *Stroke e-book: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Elsevier Health Sciences.

Janve, V. A., Zu, Z., Yao, S.-Y., Li, K., Zhang, F. L., Wilson, K. J., Ou, X., Does, M. D., Subramaniam, S., & Gochberg, D. F. (2013). The radial diffusivity and magnetization transfer pool size ratio are sensitive markers for demyelination in a rat model of type III multiple sclerosis (MS) lesions. *Neuroimage*, 74, 298–305.

- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, *62*(2), 782–790.
- Kurtzer, G. M., Sochat, V., & Bauer, M. W. (2017). Singularity: Scientific containers for mobility of compute. *PLoS One*, *12*(5), e0177459.
- Lampinen, B., Lätt, J., Wasselius, J., van Westen, D., & Nilsson, M. (2021). Time dependence in diffusion MRI predicts tissue outcome in ischemic stroke patients. *Magn Reson Med*, *86*(2), 754–764.
- Lazari, A., & Lipp, I. (2021). Can MRI measure myelin? Systematic review, qualitative assessment, and meta-analysis of studies validating microstructural imaging with myelin histology. *Neuroimage*, *230*, 117744-117744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117744>
- Liu, G., Peng, K., Dang, C., Tan, S., Chen, H., Xie, C., Xing, S., & Zeng, J. (2018). Axial diffusivity changes in the motor pathway above stroke foci and functional recovery after subcortical infarction. *Restor Neurol Neurosci*, *36*(2), 173–182. <https://doi.org/10.3233/rnn-170747>
- Moulton, E., Amor-Sahli, M., Perlberg, V., Pires, C., Crozier, S., Galanaud, D., Valabregue, R., Yger, M., Baronnet-Chauvet, F., & Samson, Y. (2015). Axial diffusivity of the corona radiata at 24 hours post-stroke: a new biomarker for motor and global outcome. *PLOS ONE*, *10*(11), e0142910.
- Moulton, E., Magno, S., Valabregue, R., Amor-Sahli, M., Pires, C., Lehericy, S., Leger, A., Samson, Y., & Rosso, C. (2019). Acute diffusivity biomarkers for prediction of motor and language outcome in mild-to-severe stroke patients. *Stroke*, *50*(8), 2050–2056.
- Pinter, D., Gattringer, T., Fandler-Höfler, S., Kneihsl, M., Eppinger, S., Deutschmann, H., Pichler, A., Poltrum, B., Reishofer, G., Ropele, S., Schmidt, R., & Enzinger, C. (2020). Early

Progressive Changes in White Matter Integrity Are Associated with Stroke Recovery. *Translational Stroke Research*, 11(6), 1264–1272. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00797-x>

Ranzenberger, L. R., & Snyder, T. (2019). Diffusion tensor imaging.

Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4), 1402–1418.

Schaechter, J. D., Fricker, Z. P., Perdue, K. L., Helmer, K. G., Vangel, M. G., Greve, D. N., & Makris, N. (2009). Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3461–3474.

Shaheen, H. A., Sayed, S. S., Magdy, M. M., Saad, M. A., Magdy, A. M., & Daker, L. I. (2022). Prediction of motor recovery after ischemic stroke: Clinical and diffusion tensor imaging study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 96, 68–73.

Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 31.

Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429–1436.

Sotak, C. H. (2002). The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury—a review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 15 (7-8), 561–569.

- Theaud, G., Houde, J.-C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2020). TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroimage*, *218*, 116–189.
- Theaud, G., Houde, J., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2019). TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *bioRxiv*, 631952.
- 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.
- Thomalla, G., Glauche, V., Weiller, C., & Röther, J. (2005). Time course of wallerian degeneration after ischemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(2), 266–268. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.046375>
- Tournier, J.-D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C.-H., & Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*, *202*, 116–137.
- Umarova, R. M., Beume, L., Reisert, M., Kaller, C. P., Klöppel, S., Mader, I., Glauche, V., Kiselev, V. G., Catani, M., & Weiller, C. (2017). Distinct white matter alterations following severe stroke: Longitudinal DTI study in neglect. *Neurology*, *88*(16), 1546–1555. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003843>
- van der Zijden, J. P., van der Toorn, A., van der Marel, K., & Dijkhuizen, R. M. (2008). Longitudinal in vivo MRI of alterations in perilesional tissue after transient ischemic stroke in rats. *Exp Neurol*, *212* (1), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.03.027>

Wang, Y., Liu, G., Hong, D., Chen, F., Ji, X., & Cao, G. (2016). White matter injury in ischemic stroke. *Progress in neurobiology, 141*, 45–60.

Werring, D. J., Toosy, A. T., Clark, C. A., Parker, G. J., Barker, G. J., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2000). Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 69*(2), 269–272.

N	17
Female/Male ratio	8/9
Age	70,53 ($\pm 12,24$)
Education	11,88 ($\pm 4,14$)
Lesion volume (ml)	21 402,71($\pm 21 012,25$)
WM lesion volume (ml)	8 436 ($\pm 8 641,87$)

Tableau 2. – Table 1: Sociodemographic characteristics and mean lesion volume data

Metrics	Stages	WM lesion		pWM		rWM	
	post-stroke	mean	SD	mean	SD	mean	SD
FA	acute	0,270	0,048	0,356	0,039	0,398	0,031
	subacute	0,260	0,049	0,349	0,039	0,398	0,036
	chronic	0,276	0,069	0,341	0,042	0,392	0,037
MD	acute	0,618	0,125	0,858	0,084	0,837	0,065
	subacute	0,764	0,103	0,851	0,083	0,831	0,063
	chronic	1,101	0,237	0,929	0,110	0,851	0,058
AD	acute	0,793	0,143	1,190	0,075	1,216	0,065
	subacute	0,968	0,109	1,171	0,072	1,206	0,065
	chronic	1,394	0,223	1,264	0,102	1,228	0,054
RD	acute	0,530	0,118	0,692	0,093	0,647	0,067
	subacute	0,662	0,106	0,691	0,092	0,644	0,067
	chronic	0,955	0,248	0,761	0,116	0,663	0,064

Tableau 3. – Table 2: Mean and standard deviation of diffusion metrics in each ROI across the post-stroke stages

MD, RD and AD values have been multiplied by 1 000

Metrics		ANOVA		
		F-values	p	effect size
FA	main effect ROI	$F(2,32)=109,33$	<,0001	0,87
	main effect stage post-stroke	$F(2,32)=0,39$,68	-
	interaction ROI*stage post-stroke	$F(4,64)=2,27$,07	-
MD	main effect ROI	$F(2,32) = 4,68$,017	0,23
	main effect stage post-stroke	$F(2,32) = 37,92$	<,0001	0,70
	interaction ROI*stage post-stroke	$F(4,64) = 40,31$	<,0001	0,72
AD	main effect ROI	$F(2,32) = 55,18$	<,0001	0,78
	main effect stage post-stroke	$F(2,32) = 56,75$	<,0001	0,78
	interaction ROI*stage post-stroke	$F(4,64) = 58,03$	<,0001	0,78
RD	main effect ROI	$F(2,32) = 7,44$,002	0,32
	main effect stage post-stroke	$F(2,32) = 28,96$	<,0001	0,64
	interaction ROI*stage post-stroke	$F(4,64) = 31,19$	<,0001	0,66

Tableau 4. – Table 3: ANOVA results

ROI	Post-hoc comparison	MD	AD	RD
WM lesion	acute vs. subacute	<,001	<,0001	<,001
	subacute vs. chronic	<,001	<,0001	<,001
	acute vs. chronic	<,0001	<,0001	<,0001
pWM	acute vs. subacute	n.s	n.s	n.s
	subacute vs. chronic	<,001	<,0001	0,002
	acute vs. chronic	<,001	<,0001	0,0001
rWM	acute vs. subacute	n.s	n.s	n.s
	subacute vs. chronic	0,024	0,011	0,047
	acute vs. chronic	n.s	n.s	n.s
Stage post-stroke	Post-hoc comparison	MD	AD	RD
Acute	WMlesion vs. pWM	<,0001	<,0001	<,0001
	WMlesion vs. rWM	<,0001	<,0001	0,0016
	pWM vs. rWM	n.s.	n.s.	0,013
Subacute	WMlesion vs. pWM	0,011	<,0001	n.s.
	WMlesion vs. rWM	n.s.	<,0001	n.s.
	pWM vs. rWM	n.s.	0,042	0,02
Chronic	WMlesion vs. pWM	<,001	0,006	<,001
	WMlesion vs. rWM	<,001	0,017	<,001
	pWM vs. rWM	0,0014	n.s.	<,001

Tableau 5. – Table 4: Summary of post-hoc results

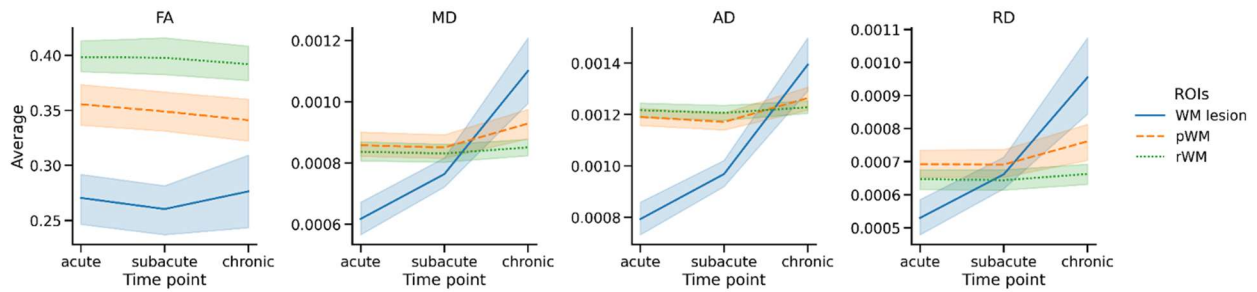


Figure 1. – Figure 1: Evolution of the four mean diffusion metrics (FA, MD, AD, RD) at the three-time points and in the three ROIs (WM lesion, pWM, rWM)

WM lesion is in blue solid line, pWM in orange dashed line and rWM in green dotted line. The upper and lower lines display the 95% confidence interval

FA = fractional anisotropy, MD = mean diffusivity, AD = axial diffusivity, RD = radial diffusivity
 WM lesion = white matter lesion, pWM = perilesional white matter, rWM = remaining white matter

Article 2 : Word-finding in confrontation naming and picture descriptions produced by individuals with early post-stroke aphasia

Johémie Boucher^{1,2}, Karine Marcotte^{3,4}, Amélie Brisebois³, Melody Courson^{1,3}, Houzé, Bérengère^{1,2}, Alex Desautels^{3,5}, Carol Léonard^{6,10}, Elizabeth Rochon^{7,8,9,10}, Simona M. Brambati^{1,2,3}

Reference : Boucher, J., Marcotte, K., Brisebois, A., Courson, M., Houzé, B., Desautels, A., ... & Brambati, S. M. (2022). Word-finding in confrontation naming and picture descriptions produced by individuals with early post-stroke aphasia. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(6), 1422-1437.

Author affiliations

¹Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

²Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

³Centre de recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁴École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁵Département des neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁶School of Rehabilitation Sciences, University of Ottawa.

⁷Rehabilitation Sciences Institute, University of Toronto.

⁸Department of Speech-Language Pathology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

⁹Toronto Rehabilitation Institute, Toronto, Canada.

¹⁰Heart and Stroke Foundation, Canadian Partnership for Stroke Recovery, Ontario, Canada.

Corresponding author: Simona M. Brambati, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), 4545 chemin Queen-Mary, Montréal (QC) H3W 1W5.

Email: simona.maria.brambati@umontreal.ca

Abstract

Objective: The present study aims to assess the relationship between quantitative measures of connected speech production and performance in confrontation naming in early post-stroke aphasia (8–14 days post-stroke).

Method: We collected connected speech samples elicited by a picture description task and administered a confrontation naming task to 20 individuals with early post-stroke aphasia and 20 healthy controls. Transcriptions were made in compliance with the CHAT format guidelines. Several micro- (i.e., duration, total number of words, words per minute, mean length of utterances, ratio of open- to closed-class words and noun-to-verb ratio, VOC-D, repetitions, self-corrections, and phonological and semantic errors) and macrolinguistic (i.e., informativeness and efficiency) measures were extracted.

Results: We provide evidence for the presence of impairments in an array of micro- and macrolinguistic measures of speech in individuals with early post-stroke aphasia. We show that in the patient group, confrontation naming abilities most strongly relate to informativeness in a picture description task.

Conclusion: Our findings contribute to a better understanding of the relationship between performance in confrontation naming and in connected speech production in the first days after stroke onset and also suggest that discourse analysis may provide unique, possibly more complex information.

Keywords: early post-stroke aphasia, word-finding, confrontation naming, connected speech, picture description

Introduction

Post-stroke aphasia (PSA) is an acquired language impairment caused by a stroke, usually an ischemic stroke affecting the middle cerebral artery of the left hemisphere. This condition is present in approximately one-third of acute stroke patients (Engelter et al., 2006; Laska et al., 2001) and can affect language production and comprehension, as well as reading and writing abilities. Recovery from aphasia can be affected by various factors that include initial aphasia subtype, lesion location, and initial severity (Lazar & Antonello, 2008). While people with PSA, especially those with acute severe impairments, can exhibit highly variable language recovery, the greatest degree of improvement is generally observed in the first weeks after onset (Lazar & Antonello, 2008). One of the most frequent symptoms associated with early PSA is word-finding impairments (i.e., anomia), where individuals cannot efficiently retrieve even common, everyday words (Crystal, 2008), causing a major impact on verbal communication and social interaction. For this reason, word-finding impairments have received a great deal of attention in previous aphasia studies (e.g., Hillis, Tuffiash, Wityk, & Barker, 2002; Larfeuil & Dorze, 1997; Lazar & Antonello, 2008). In clinical settings, the presence of word-finding difficulties in PSA is most often assessed at the single-word level using structured, standardized confrontation naming tasks during which participants are asked to correctly name various pictures. Common confrontation naming tests used in aphasia clinical evaluation include the Boston Naming Test (Goodglass, Kaplan, & Barresi, 2000), the Test of Adolescent/Adult Word-finding (German, 1990), and the DO80 (Deloche & Hannequin, 2007) and the TDQ-60 (Macoir et al., 2018) in French. Confrontation naming tests have numerous advantages, such as easy administration and scoring as well as high test-retest reliability (Herbert et al., 2008; Mayer & Murray, 2003). Moreover, the target words for confrontation naming are known beforehand, ensuring good interrater agreement when scoring for errors. However, these tasks have been criticized for lacking ecological validity and may not capture how word-finding impairments impact language production in everyday communication contexts (Herbert et al., 2008).

On the other hand, research on aphasia has highlighted the importance of assessing and treating word-finding impairments beyond the single-word level, and recent studies have increasingly relied upon connected speech tasks to assess language production in PSA (Boyle, 2014; Bryant,

Ferguson, & Spencer, 2016). Connected speech samples elicited using picture descriptions or interviews can potentially be collected at bedside in the first days following stroke and can be analyzed with a variety of quantitative measures (Marini, Andreetta, Del Tin, & Carlomagno, 2011).

In general, quantitative analysis of connected speech samples can inform us about micro- and macrolinguistic measures of discourse (Marini et al., 2011). Microlinguistic abilities relate to phonological, syntactic, and lexico-semantic variables. Previous studies have shown that these refined linguistic analyses are crucial when documenting language performance of individuals with PSA, especially when language deficits are more subtle (Dalton & Richardson, 2015; Fromm, Forbes, Holland, Dalton, Richardson, & MacWhinney, 2017). Macrolinguistic abilities, on the other hand, refer to more global discourse organization and include measures of coherence, informativeness, and speech efficiency. While several studies focusing on these two types of measures have revealed impairments in connected speech of individuals with chronic PSA relative to speech of neurologically healthy older adults (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Behrns et al., 2009; Fergadiotis & Wright, 2016; Jaecks, Hielscher-Fastabend, & Stenneken, 2012; Marini et al., 2007; Pashek & Tompkins, 2002; Shewan, 1988), only a few have studied the micro- and macrolinguistic aspects of connected speech of individuals with PSA in acute or subacute stages.

Yagata et al. (2017) showed that two patients with aphasia following infarction of Wernicke's area demonstrated overall improvements within the first three months post-stroke in multiple language domains including fluency, lexical access, phonological retrieval and encoding, and syntactic complexity, with the largest improvements occurring early after stroke. In their study, Furlanis et al. (2018) recruited forty individuals with PSA who underwent a language screening test at baseline, 24 hours, and 72 hours post-stroke. They showed that among all the investigated measures (e.g., spontaneous speech, oral comprehension of words, reading aloud and comprehension of written words, naming), the "spontaneous speech" score, which was calculated in terms of number of semantic units conveyed in a picture description task, was the only variable that significantly improved during the first 72 hours. Shewan (1988), using a picture description task, showed that patients with various types of aphasia improved between 2–4 weeks post-stroke and the chronic stage for most connected speech measures, namely speech

rate, communication efficiency, production of content units, and production of word errors. Recently, our team reported a significant improvement between the acute (3 days post-stroke) and subacute stage following stroke (10 days post-stroke) in measures related to the informativeness and efficiency of informativeness in a picture description task (Brisebois et al., 2019). More recently, Ding, Martin, Hamilton, and Schnur (2020), using a story-telling procedure, showed that as a group, patients with early PSA (4 days post-stroke) were significantly impaired on most measures of connected speech production, producing significantly fewer narrative words, required determiners, embeddings, well-formed sentences, and proportionally more pronouns than nouns, and that they had an overall slower speech rate than healthy controls. Several other studies have documented connected speech in post-stroke aphasia later in the subacute stage (e.g., Larfeuil & Dorze, 1997; Marini et al., 2007).

In sum, these findings suggest that during the early stages of the disease, individuals with PSA exhibit impairments in several measures of connected speech. However, to date, studying word-finding impairments in decontextualized tasks such as confrontation naming has still received considerably more attention than more ecological connected-speech eliciting tasks in early PSA. Confrontation naming tasks are well validated (i.e., Deloche et Hannequin, 1997; Macoir et al., 2018) and can be useful tools with which to assess single-word naming in aphasia. However, while we generally assume that the performance in confrontation naming reflects the ability to produce words in real-life settings, very few studies on aphasia have directly assessed whether various measures of connected speech production relate—or not—to confrontation naming abilities. Moreover, the limited research conducted on the matter almost exclusively regarded the chronic stage of PSA.

A number of studies suggest that the performance on confrontation naming and some measures of connected speech production are significantly correlated, though the strength of the relationship varies from one study to another. For instance, Fergadiotis and Wright (2016) showed that a naming accuracy score based on three different tests was correlated to informativeness as measured by correct information units in three speech-eliciting tasks (i.e., free speech, event casts, and story retell; $r = .68$), in 98 individuals with various types of chronic PSA. Similarly, Kong (2011) and Richardson et al. (2018) found significant correlations between the

performance of chronic PSA speakers on naming tasks and the number of main concepts conveyed during speech production using a picture description task (Kong, 2011 : $r = ,89$, $r = ,92$) and a combination of picture sequence, story-telling, and procedural narratives (Richardson et al., 2018: $\rho = ,68$, $\rho = ,70$). Another study also reported a strong correlation ($r = 0,81$) between the proportion of nouns produced in a conversational task and performance on a confrontation naming task in eight chronic PSA patients (Hickin et al., 2001). More recently, though this was not the main focus of their study, Hillis et al. (2018) reported a significant relationship ($r = ,72$) between performance on a confrontation naming task and content units conveyed in a picture description task in a longitudinal cohort of 19 individuals with various types of aphasia, within 48 hours and 6 months after stroke onset.

These studies suggest an association between accuracy in confrontation naming and measures of informativeness in connected speech. However, other studies failed to replicate these associations with other connected speech measures. Using conversational analysis, Mayer and Murray (2003) reported that although confrontation naming scores were strongly associated with overall aphasia severity, they did not predict the proportion of word-finding and self-corrected errors in conversation. Similarly, in a study conducted in 18 individuals with chronic aphasia, Angelopoulou et al. (2018) revealed that while long pause rate was associated with speech rate ($\rho = -.779$) and mean length of utterances ($\rho = -.889$) in a semistructured interview, it was not significantly correlated to confrontation naming scores. Finally, Pashek and Tompkins (2002) showed that out of 20 participants with various types of chronic aphasia, 13 demonstrated fewer word-finding difficulties during video narration than during confrontation naming.

Thus, a review of previous studies shows that a relationship between performance in various picture naming tests and some connected speech variables, mainly measures of informativeness, have been observed at the chronic stage. However, variability across studies, including differences in discourse analysis procedures, discourse-elicitation method, confrontation naming test used, statistical analyses, and participant samples could have contributed to some of the inconsistencies found between studies. Also, it remains unclear whether the relationship between performance in confrontation naming tests and connected speech measures is valid in more acute stages of PSA. This is of particular importance given that some studies (e.g., Wilson

et al., 2019) suggest that connected speech samples of patients with PSA may be too impoverished to allow a valid assessment of language impairments when collected very early after stroke onset.

In sum, confrontation naming tasks are often used in the early stages of PSA to make predictions about more functional communication abilities. However, previous research has shown that tasks involving connected speech production may provide valuable, possibly unique information about the impact of language impairments in everyday communication contexts, early after stroke onset (Furlanis et al., 2018; Shewan, 1988). Moreover, the association between more ecological measures (i.e., measures of connected speech production) and a well-accepted and validated measure such as confrontation naming needs to be investigated at this stage. This represents a necessary step in order to legitimate the use of these measures at an early stage.

Thus, the current study aims to assess the strength of the relationship between confrontation naming and several micro- and macrolinguistic measures of connected speech in a group of participants with early PSA. To address this aim, we collected connected speech samples elicited by the Picnic scene of the Western Aphasia Battery (Kertesz, 2006) and assessed confrontation naming using the DO80 (Deloche & Hannequin, 2007) in a group of individuals with various types of PSA, between eight and fourteen days following a first ischemic left hemisphere stroke, and a group of healthy controls. While several tasks can be used to elicit connected speech samples (e.g., structured and semistructured interviews, story-retelling procedures, procedural narratives), we used a picture description task, which consists of the detailed description of a standardized pictorial stimulus representing a complex scene and is the most frequently used connected speech-eliciting task in aphasia studies (Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016). This task presents the advantage of providing a relatively constrained discourse sample with expected topics, which allows a standardized approach to eliciting connected speech and facilitates performance comparison over time and across groups (Chenery & Murdoch, 1994). From connected speech transcripts, we semi-automatically extracted microlinguistic measures included in the CLAN software (i.e., duration, total number of words, words per minute, mean length of utterances, ratio of open- to closed-class words and noun-to-verb ratio, VOC-D, repetitions, self-corrections, and phonological and semantic errors) and hand-scored for

informativeness and efficiency. We first contrasted the performance of individuals with early PSA and healthy controls for the picture description and the confrontation naming task. Then, we examined, in the PSA group, the extent to which the connected speech measures for which we found significant group differences related to confrontation naming scores.

Material and methods

Participants

Twenty participants with PSA, recruited in the stroke unit of *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*, and 20 healthy controls, recruited in the participant bank of the *Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal*, were evaluated between May 2015 and August 2018. All participants were right-handed. Participants in the PSA group had suffered from a single ischemic stroke in the middle cerebral artery of the left hemisphere. They were assessed between eight and fourteen days post-stroke ($M = 10,39$), and no criteria for aphasia severity or type were used. Only patients who had been fluent speakers of French-Canadian before the stroke were included. For both groups, participants with a history of psychiatric disorders, learning disabilities, or perceptual deficits were not included. Sociodemographic data are presented in Table 1; the two groups did not differ significantly in age ($t(38) = 1,54, p = ,131$), sex ($\chi^2 = 1,16, p = ,204$), or education level ($t(38) = -1,67, p = ,102$). The study was approved by the ethics review board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de Montréal* (Project #MP-32-2018-1478), and written informed consent was obtained from all participants. Three participants presented with dysarthria. Detailed patient characteristics are presented in Table 2.

Language assessment

For all participants, connected speech samples were elicited by the Picnic scene picture description task (Western Aphasia Battery; Kertesz, 2006). Confrontation naming abilities were assessed using the DO80, a standardized test of picture naming in French (Deloche & Hannequin, 2007).

Transcription

Recordings of connected speech samples were transcribed by a trained speech-language pathologist and a student in speech-language pathology using ELAN (Sloetjes & Wittenburg, 2008) and CHAT conventions (MacWhinney & Wagner, 2010). Transcriptions were submitted to detailed linguistic analysis, and all microlinguistic variables were extracted using EVAL of CLAN software. Utterance segmentation, transcription, and scoring were conducted following the CHAT manual guidelines (<https://talkbank.org/manuals/CLAN.pdf>), with additional guidance of French users of this program (Colin & Le Meur, 2016).

Connected speech measures

Microlinguistic measures

Duration. Total number of seconds during which the participant is speaking.

Total number of words. Total number of words produced by the participant.

Speech rate. Number of words per minute.

Mean length of utterance. Total number of words produced by the participant/total number of utterances. An utterance was defined as a main clause along with its dependent (subordinate or coordinate) clauses.

Lexical diversity. Lexical diversity measure was estimated using the VOC-D program in CLAN. It provides a measure of lexical diversity that is considered more robust to differences in sample length (number of words) than the type-token ratio is (Capilouto, Wright, & McComas Maddy, 2016). This measure is calculated by comparing randomly sampled data from the transcript to a mathematical model representing how the type-token ratio varies with token size (see McKee, Malvern, & Richards, 2000 for a detailed description).

Noun-to-verb ratio. Total number of nouns produced/total number of verbs produced computed by the EVAL program.

Ratio of open- to closed-class words. Total number of open-class words (i.e., nouns, verbs, adjectives, and adverbs)/total number of closed-class words produced computed by the EVAL program.

Repetition. A repetition is manually coded and then counted by the CLAN program every time a word is inappropriately uttered more than once.

Self-correction. A self-correction is manually coded and then counted by the CLAN program every time a modification is made to one or more previous words (Schmitter-Edgecombe, Vesneski, & Jones, 2000).

Phonological and semantic errors. Number of phonological and semantic errors. Phonological errors included phonemic paraphasias, false starts, and neologisms. Semantic errors included verbal and semantic paraphasias.

Macrolinguistic measures

Informativeness: information content units (ICUs). Prespecified unit of accurate and relevant information conveyed by the speaker (Cooper, 1990). Picture descriptions were scored twice for ICUs, by three independent examiners (J. B., A. B., and a research assistant), using a list of 30 predefined ICUs, consisting of places (e.g., on the lake), people (e.g., the mother), objects (e.g., a kite) and actions (e.g., pouring [a drink]), adapted from Jensen, Chenery, and Copland (2006). The mean interrater agreement for this measure reached 99%.

Efficiency. Duration/number of ICUs.

Interrater reliability

Interrater reliability (IRR) was calculated based on the transcriptions of ten participants (randomly selected within the PSA group) that were transcribed and coded by a second rater, who was a student in speech-language pathology. Two-way random-effects intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated to determine the consistency between raters (as in Marcotte et al. 2017). Most microlinguistic variables met the threshold for high reliability, $ICC > 0,80$ (Streiner & Norman, 2008): duration ($\alpha = ,895$), total number of words ($\alpha = ,958$), mean length of utterance ($\alpha = ,893$), ratio of open- to closed-class words ($\alpha = ,895$), noun-to-verb ratio ($\alpha = ,854$), VOC-D (α

= ,975), and self-corrections ($\alpha = ,900$). IRR scores were lower for repetitions ($\alpha = ,675$) and semantic ($\alpha = ,274$) and phonological ($\alpha = ,590$) errors.

Statistical analysis

Participants' z scores for each connected speech measure were first calculated to detect extreme scores and assumptions of normality were verified. We contrasted the performance of PSA participants and healthy controls on the confrontation naming score and the connected speech measures using independent-samples t -tests. Then, for the connected speech measures for which we found significant differences between the PSA and healthy control groups, we conducted correlation analyses to identify the connected speech measures that related to accuracy on the confrontation naming task.

Results

Impact of PSA on language measures

Mean and standard deviation scores for the confrontation naming task and connected speech measures are presented in Table 3. The PSA group showed significantly lower accuracy than the controls on the DO80 confrontation naming task ($t(38) = -3,86, p < .001, d = -1,22$). For the picture description task, the PSA group produced a significantly lower number of words ($t(38) = -2,57, p = ,014, d = -0,81$), shorter utterances ($t(38) = -3,54, p = ,001, d = -1,12$), and more errors ($t(38) = 3,70, p = ,001, d = 1,17$) and had a slower speech rate ($t(38) = -4,03, p < .001, d = -1,28$) than the control group. The picture descriptions of individuals with PSA were characterized by reduced lexical diversity (Voc- D ; $t(32) = -3,27, p = ,003, d = -1,16$), informativeness ($t(38) = -5,19, p < .001, d = -1,64$), and efficiency ($t(37) = -2,16, p = ,037, the\ cli -0,70$). No significant group differences were observed for the duration of speech sample ($t(38) = -1,77, p = ,085, d = -0,56$), noun-to-verb ratio ($t(33) = ,09, p = ,928, d = 0,03$), ratio of open- to closed-class words ($t(38) -2,01 =, p = ,051, d = -0,64$), repetitions ($t(38) = 1,35, p = ,186, d = 0,43$), and self-corrections ($t(38) = ,00, p = 1,00, d = 0,00$). After adjusting for multiple comparison using Bonferroni correction, only group differences for mean length of utterances ($p = ,012$), word errors ($p = ,012$), speech rate ($p < .001$), lexical diversity ($p = ,036$), and informativeness ($p < .001$) remained significant.

Examination of the correlations between connected speech variables and confrontation naming performance in the PSA group

We conducted correlation analyses between DO80 scores and the connected speech measures for which we found significant differences between groups. Informativeness was the connected speech variable that most strongly related to performance on the confrontation naming task ($r(18) = .86, p < .001$), followed by speech rate ($r(18) = .80, p < .001$). Performance on the confrontation naming task was also correlated to the mean length of utterances ($r(18) = .76, p < .001$), and lexical diversity ($r(18) = .64, p = .014$). Performance on the confrontation naming task did not significantly relate to the number of semantic and phonological errors produced by individuals with PSA ($r(18) = .09, p = .693$). After adjusting for multiple comparisons using Bonferroni correction, only informativeness ($p < .001$), speech rate ($p < .001$), and mean length of utterances ($p < .001$) remained significantly associated with performance on the confrontation naming task.

Discussion

The present study aimed to establish how word-finding abilities in a confrontation naming task relate to measures of connected speech production in early PSA (8–14 days post-stroke). We first provided evidence for the presence of impairments in an array of micro- (i.e., mean length of utterances, number of errors, speech rate, and lexical diversity) and macrolinguistic measures of connected speech (i.e., informativeness). As expected, individuals with early PSA performed worse on confrontation naming than healthy controls, but critically, that correlated with measures of connected speech, specifically informativeness, speech rate, and mean length of utterances in the picture descriptions.

The analysis of picture descriptions produced by the patient group also revealed significant impairments in several microlinguistic measures. Most of these findings are consistent with the results from a previous study conducted with individuals in the acute stage. Ding et al. (2020), using a story-telling procedure, showed that patients with early PSA (4 days post-stroke), when compared to healthy controls, were significantly impaired on most microlinguistic measures of connected speech production, including number of narrative words produced and speech rate.

Furthermore, several studies focusing on the chronic stage of aphasia showed that connected speech samples of individuals with chronic PSA were characterized by the production of shorter utterances (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Behrns et al., 2009), and slower speech rate (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Shewan, 1988) compared to the samples of neurologically healthy controls. Finally, in line with studies conducted in the chronic stage of PSA (Fergadiotis & Wright, 2016; Kavé & Goral, 2017), the picture descriptions of individuals with early PSA were more lexically impoverished than those of healthy controls.

Our results also suggest that early PSA is accompanied by significant impairments in the macrolinguistic aspects of speech, namely informativeness. Similarly, Agis et al. (2016) showed that individuals with left hemisphere stroke tested within 48 hours of stroke onset produced significantly fewer content units than neurologically healthy controls during a picture description task. Similar findings were observed in studies conducted in the chronic stages of PSA (e.g., Boyle, 2014; Gordon, 2008; Nicholas & Brookshire, 1993; Shewan, 1988), reflecting the difficulties that aphasic speakers may experience in conveying relevant information.

The number of information content units produced was the connected speech measure that most strongly related to performance in confrontation naming ($r = .86$). Individuals with early PSA who scored higher in confrontation naming also produced more information content units, and those performing poorly on this task experienced greater difficulty in conveying the information content units in the picture description task. Hillis et al. (2018) had reported a similar relationship ($r = .72$) between performance on a confrontation naming task and number of content units conveyed in a picture description task in a cohort of 19 individuals with various types of aphasia, within 48 hours and 6 months after stroke onset. While informativeness may not target a single, isolated aspect of language production, it appears to be largely related to the ability to find the correct words in a single-word production task. Thus, the amount of information an individual with early PSA is able to successfully convey in more ecological tasks could represent a good indicator of the extent to which he/she experiences word-finding difficulties. Interestingly, the association between informativeness and confrontation naming scores was similar to that of previous studies conducted in the chronic stage of PSA using picture descriptions (e.g., Kong, 2011), and thus greater than some studies using other speech-eliciting tasks, such as interviews or story-retelling

(e.g., Fergadiotis & Wright, 2016). This difference may likely occur because picture description, as a speech elicitation method, involves cognitive demands (i.e., identifying and naming various objects or people) that are much more similar to those required during confrontation naming than do methods that do not involve pictorial stimuli.

Our results indicate that confrontation naming abilities in early PSA are also strongly related to speech rate during the picture description. The relationship between speech rate and naming abilities has not been extensively explored in the aphasia literature, regardless of the stage. However, one interpretation is that the decreased speech rate in picture description may represent an indicator of the presence of word searching behaviors, such as insertion of pauses or filler words during speech production (Falconer & Antonucci, 2012; Pashek & Tompkins, 2002). In fact, Angelopoulou et al. (2018) showed that long pause rate and speech rate during a semistructured interview were significantly associated ($\rho = -.78$) in individuals with chronic PSA. However, the present study did not examine number or length of pauses. This is an area of future interest.

Notably, other comorbid speech disorders are also quite prevalent in the early stages following stroke (Ali, Lyden, & Brady, 2015). However, only three of our patients experienced dysarthria. As these participants were not excluded from the sample, this could have slightly contributed to the reduced speech rate (Mahler & Ramig, 2012).

When we investigated the relationship between confrontation naming and other measures of connected speech in early PSA, scores on the confrontation naming task were also significantly correlated to the mean length of utterances. However, almost half of the variance on these measures remained unaccounted for, suggesting that this measure of connected speech production might not be as useful to draw inferences about the severity of word-finding impairments. While this measure is partly related to confrontation naming abilities, it is most likely multifaceted and reflects other impairments associated with PSA (Angelopoulou et al., 2018), such as sentence planning, grammatical processing, or even global aphasia severity.

Interestingly, our results showed that performance in confrontation naming was not related to connected speech performance when it comes to the production of phonological and semantic

errors. Some participants did not produce any phonological and semantic error in the picture description task, despite impairments on the confrontation naming task. Paraphasias may be under-detected in connected speech because the target is less predictable, which is reflected in the poor inter-rater reliability. Another limitation of the present study is that we did not further categorize errors into phonemic and semantic paraphasias. Nonetheless, our findings were consistent with previous work on patients with chronic aphasia showing that the production of errors in connected speech tasks does not significantly relate to the performance in confrontation naming (Mayer & Murray, 2003; Pashek & Tompkins, 2002). Thus, we suggest that alone, measures of word errors may not be robust indicators of the severity of word-finding difficulties in connected speech production.

Word-finding impairments being one of the main and persistent problems experienced by patients with PSA (Larfeuil & Dorze, 1997), confrontation naming tasks are often used to make predictions about their everyday communication abilities. However, while several micro- and macrolinguistic measures have been proposed to characterize connected speech production in individuals with PSA, it remained unclear how those relate to confrontation naming abilities early after stroke onset. Here, we show that performance in confrontation naming is strongly related to the ability to successfully convey relevant information during a picture description in individuals with early PSA. Nonetheless, a substantial part of the variance in information content units remains unaccounted for. This highlights the fact that aside from word-finding difficulties, additional factors may determine performance on this measure of connected speech production. Therefore, direct generalization from confrontation naming to information content units should not be made.

From a theoretical standpoint, potential discrepancies between confrontation naming and performance in connected speech production could partly be explained by the differential nonlinguistic demands (e.g., attention, executive functioning) placed on the person with aphasia (Mayer & Murray, 2003). Also, in contrast with confrontation naming, which requires the selection of a specific lexical item, connected speech tasks allow patients to select their own words (Kavé & Goral, 2017). Moreover, the DO80, which was used in the present study, only includes object and person naming (e.g., *Père Noël* [Santa Claus]), whereas picture description

tasks involve the description of people, objects, places, and actions using various word classes. Our findings highlight the need to explore how different tasks affect the expression of word-finding impairments.

Further research is needed to establish which way is best to quantify word-finding difficulties. On the one hand, confrontation naming tasks present the advantage of offering a priori target words, ensuring easy scoring and high test-retest reliability (Herbert et al., 2008; Mayer & Murray, 2003). However, these tasks may lack ecological validity and can be tiring for patients with acute or subacute stroke. On the other hand, while connected speech samples are quick and easy to obtain and may be considered more similar to real-life communication contexts, their analysis is time-consuming and can be associated with consistency issues. Nevertheless, our findings provide support for the validity of the assessment of informativeness in more ecological settings early after stroke and suggest that this measure could be sensitive to word-finding abilities at different time points during recovery or in response to treatment.

Conclusion

In sum, the present study suggests that the informativeness of speech during picture descriptions is strongly associated to confrontation naming abilities in individuals with early PSA, thus contributing to a better understanding of how word-finding difficulties can manifest in more ecological communication settings early after stroke onset. This is of particular importance given that aphasia severity in the early stages of the disease may serve as one of the most useful predictor of recovery after stroke (e.g., Benghanem et al., 2019; Hillis et al., 2018; Lazar, Minzer, Antoniello, Festa, Krakauer, & Marshall, 2010; Osa García et al., 2020). Therefore, having accurate and specific tools to evaluate language abilities is necessary to advance research on early predictors of language performance and implement early interventions that are the best suited for the patients' needs. Moreover, our findings suggest that studying connected speech production may provide unique, possibly more complex information about early impairments that is not entirely captured by single-word production tasks and may be clinically relevant. As in any stage of post stroke language recovery, a valid picture of expressive language impairments should ideally include both connected speech analysis and more structured tasks. However,

despite the widespread use and clinical utility of the picture description task, the transcription and analysis of connected speech samples can be time-consuming, limiting its applicability in clinical settings. Future directions could thus include automating the analysis of connected speech samples to make it more suitable for assessing word-finding difficulties in clinical settings.

Acknowledgements

This work was supported by the Heart and Stroke Foundation of Canada [grant number G-16-00014039] and the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery Grant Program [grant number RGPIN-2015-05297].

SB and KM hold a Career Award from *Fonds de Recherche du Québec – Santé*.

AB holds a scholarship from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé*.

JB holds a scholarship from the *Canadian Institutes of Health Research (CIHR)*.

Declaration of interest statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- Agis, D., Goggins, M. B., Oishi, K., Oishi, K., Davis, C., Wright, A., . . . Faria, A. (2016). Picturing the size and site of stroke with an expanded National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*, *47*(6), 1459–1465.
- Ali, M., Lyden, P., & Brady, M. (2015). Aphasia and Dysarthria in Acute Stroke: Recovery and Functional Outcome. *Int J Stroke*, *10*(3), 400–406. doi:10.1111/ijss.12067
- Andreetta, S., Cantagallo, A., & Marini, A. (2012). Narrative discourse in anomic aphasia. *Neuropsychologia*, *50*(8), 1787–1793.
- Angelopoulou, G., Kasselimis, D., Makrydakis, G., Varkanitsa, M., Roussos, P., Goutsos, D., . . . Potagas, C. (2018). Silent pauses in aphasia. *Neuropsychologia*, *114*, 41–49. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.006
- Behrns, I., Wengelin, Å., Broberg, M., & Hartelius, L. (2009). *Clinical Linguistics & Phonetics*, *23* (null), 507.
- Benghanem, S., Rosso, C., Arbizu, C., Moulton, E., Dormont, D., Leger, A., . . . Samson, Y. (2019). Aphasia outcome: the interactions between initial severity, lesion size and location. *J Neurol*, *266*(6), 1303–1309. doi:10.1007/s00415-019-09259-3
- Boyle, M. (2014). Test—retest stability of word retrieval in aphasic discourse. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *57*(3), 966–978.
- Brisebois, A., Brambati, S. M., Désilets-Barnabé, M., Boucher, J., García, A. O., Rochon, E., . . . Marcotte, K. (2019). The importance of thematic informativeness in narrative discourse recovery in acute post-stroke aphasia. *Aphasiology*, 1–20.

- Bryant, L., Ferguson, A., & Spencer, E. (2016). Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 30(7), 489–518. doi:10.3109/02699206.2016.1145740
- Capilouto, G., Wright, H. H., & McComas Maddy, K. (2016). Microlinguistic processes that contribute to the ability to relay main events: influence of age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. doi:10.1080/13825585.2015.1118006
- Chenery, H. J., & Murdoch, B. E. (1994). The production of narrative discourse in response to animations in persons with dementia of the Alzheimer's type: Preliminary findings. *Aphasiology*, 8(2), 159–171. doi:10.1080/02687039408248648
- Colin, C., & Le Meur, C. (2016). Adaptation du projet Aphasiabank à la langue française.
- Cooper, P. V. (1990). Discourse Production and Normal Aging: Performance on Oral Picture Description Tasks. *Journal of Gerontology*, 45(5), 210-214. doi:10.1093/geronj/45.5.P210
- Crystal, D. (2008). *A dictionary of linguistics and phonetics* (6th ed.). Malden, MA: Oxford: Blackwell Pub.
- Dalton, S. G., & Richardson, J. D. (2015). Core-lexicon and main-concept production during picture-sequence description in adults without brain damage and adults with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 24(4), S923-S938.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (2007). *Test de dénomination orale d'images : DO 80*: Éd. du Centre de psychologie appliquée.
- Ding, J., Martin, R., Hamilton, A. C., & Schnur, T. T. (2020). Dissociation between Frontal and Temporal-Parietal Contributions to Connected Speech in Acute Stroke. *bioRxiv*, 824 300.

- Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., . . . Lyrer, P. A. (2006). Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, *37*(6), 1379–1384.
- Falconer, C., & Antonucci, S. M. (2012). Use of semantic feature analysis in group discourse treatment for aphasia: Extension and expansion. *Aphasiology*, *26*(1), 64–82.
- Fergadiotis, G., & Wright, H. H. (2016). Modelling confrontation naming and discourse performance in aphasia. *Aphasiology*, *30*(4), 364–380.
- Fromm, D., Forbes, M., Holland, A., Dalton, S. G., Richardson, J., & MacWhinney, B. (2017). Discourse characteristics in aphasia beyond the Western Aphasia Battery cutoff. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *26*(3), 762–768.
- German, D. J. (1990). *Test of adolescent/adult word finding*: Pro-Ed.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2000). *Boston Diagnostic Aphasia Examination Record Booklet*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gordon, J. K. (2008). Measuring the lexical semantics of picture description in aphasia. *Aphasiology*, *22* (7–8), 839–852. doi:10.1080/02687030701820063
- Herbert, R., Hickin, J., Howard, D., Osborne, F., & Best, W. (2008). Do picture-naming tests provide a valid assessment of lexical retrieval in conversation in aphasia? *Aphasiology*, *22*(2), 184–203. doi:10.1080/02687030701262613
- Hickin, J., Best, W., Herbert, R., Howard, D., & Osborne, F. (2001). Treatment of Word Retrieval in Aphasia: Generalisation to Conversational Speech. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *36* (sup1), 13–18. doi:10.3109/13682820109177851

- Hillis, A. E., Beh, Y. Y., Sebastian, R., Breining, B., Tippett, D. C., Wright, A., . . . Fridriksson, J. (2018). Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Ann Neurol*, *83*(3), 612–622. doi:10.1002/ana.25184
- Hillis, A. E., Tuffiash, E., Wityk, R. J., & Barker, P. B. (2002). Regions of neural dysfunction associated with impaired naming of actions and objects in acute stroke. *Cognitive Neuropsychology*, *19*(6), 523–534.
- Jaacks, P., Hielscher-Fastabend, M., & Stenneken, P. (2012). Diagnosing residual aphasia using spontaneous speech analysis. *Aphasiology*, *26*(7), 953–970.
- Kavé, G., & Goral, M. (2017). Do age-related word retrieval difficulties appear (or disappear) in connected speech? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *24*(5), 508–527. doi:10.1080/13825585.2016.1226249
- Kertesz, A. (2006). Western Aphasia Battery-Revised (WAB-R) Austin. *Texas: Pro-Ed*.
- Kong, A. P.-H. (2011). The main concept analysis in Cantonese aphasic oral discourse: External validation and monitoring chronic aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Larfeuil, C., & Dorze, G. L. (1997). An analysis of the word-finding difficulties and of the content of the content of the discourse of recent and chronic aphasic speakers. *Aphasiology*, *11*(8), 783–811.
- Laska, A. C., Hellblom, A., Murray, V., Kahan, T., & Von Arbin, M. (2001). Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med*, *249* (5), 413–422.
- Lazar, R. M., & Antoniello, D. (2008). Variability in recovery from aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *8*(6), 497–502. doi:10.1007/s11910-008-0079-x

- Lazar, R. M., Minzer, B., Antonello, D., Festa, J. R., Krakauer, J. W., & Marshall, R. S. (2010). Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke*, *41*(7), 1485–1488.
- Macoir, J., Beaudoin, C., Bluteau, J., Potvin, O., & Wilson, M. A. (2018). TDQ-60—a color picture-naming test for adults and elderly people: validation and normalization data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *25*(5), 753–766.
- MacWhinney, B., & Wagner, J. (2010). Transcribing, searching and data sharing: The CLAN software and the TalkBank data repository. *Gesprachsforschung: Online-Zeitschrift zur verbalen Interaktion*, *11*, 154.
- Mahler, L. A., & Ramig, L. O. (2012). Intensive treatment of dysarthria secondary to stroke. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *26*(8), 681–694. doi:10.3109/02699206.2012.696173
- Marini, A., Andreetta, S., Del Tin, S., & Carlomagno, S. (2011). A multi-level approach to the analysis of narrative language in aphasia. *Aphasiology*, *25*(11), 1372–1392.
- Marini, A., Caltagirone, C., Pasqualetti, P., & Carlomagno, S. (2007). Patterns of language improvement in adults with non-chronic non-fluent aphasia after specific therapies. *Aphasiology*, *21*(2), 164–186. doi:10.1080/02687030600633799
- Mayer, J., & Murray, L. (2003). Functional measures of naming in aphasia: Word retrieval in confrontation naming versus connected speech. *Aphasiology*, *17*(5), 481–497.
- McKee, G., Malvern, D., & Richards, B. (2000). Measuring vocabulary diversity using dedicated software. *Digital Scholarship in the Humanities*, *15*(3), 323–338. doi:10.1093/lhc/15.3.323

- Nicholas, L. E., & Brookshire, R. H. (1993). A system for quantifying the informativeness and efficiency of the connected speech of adults with aphasia. *Journal of Speech Language and Hearing Research, 36* (null), 338.
- Osa García, A., Brambati, S. M., Brisebois, A., Désilets-Barnabé, M., Houzé, B., Bedetti, C., . . . Marcotte, K. (2020). Predicting Early Post-stroke Aphasia Outcome From Initial Aphasia Severity. *Front Neurol, 11*, 120.
- Pashek, G. V., & Tompkins, C. A. (2002). Context and word class influences on lexical retrieval in aphasia. *Aphasiology, 16*(3), 261–286. doi:10.1080/02687040143000573
- Richardson, J. D., Hudspeth Dalton, S. G., Fromm, D., Forbes, M., Holland, A., & MacWhinney, B. (2018). The relationship between confrontation naming and story gist production in aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology, 27* (1S), 406–422.
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. R. (2000). Aging and Word-Finding: A Comparison of Spontaneous and Constrained Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*(6), 479–493. doi:10.1016/S0887-6177 (99)00039-6
- Shewan, C. M. (1988). The Shewan Spontaneous Language Analysis (SSLA) system for aphasic adults: Description, reliability, and validity. *Journal of communication disorders, 21*(2), 103-138.
- Sloetjes, H., & Wittenburg, P. (2008). *Annotation by category-ELAN and ISO DCR*. Paper presented at the 6th international Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2008).

	Healthy controls (<i>n</i> = 20)	PSA (<i>n</i> = 20)
Female/Male ratio	13/7	9/11
Age	65,05 (6,79)	69,85 (12,14)
Education (years)	13,70 (2,11)	12,05 (6,79)

Tableau 6. – Table 1: Sociodemographic characteristics of the sample

Participant ID	Sex	Age	Education (years)	Aphasia type (WAB)	Aphasia severity (BDAE)
A1502	male	52	9	anomic	mild
A1503	male	74	6	wernicke	moderate-severe
A1515	female	75	9	global	moderate-severe
A1601	male	61	10	broca	moderate-severe
A1701	male	49	9	anomic	mild
A1702	male	73	19	wernicke	moderate-severe
A1703	female	70	14	global	moderate-severe
A1706	female	73	7	sensory transcortical	moderate
A1707	male	65	11	anomic	mild
A1709	male	72	15	anomic	mild
A1710	male	55	11	global	moderate-severe
A1801	male	73	11	wernicke	moderate
A1802	male	64	15	conduction	mild
A1804	female	95	6	broca	mild-moderate
A1806	female	60	12	anomic	mild-moderate
A1807	male	91	19	anomic	mild
A1808	male	61	15	wernicke	moderate-severe
A1810	female	85	16	anomic	mild-moderate
A1815	female	81	15	anomic	mild
A1816	female	68	12	anomic	minimal

Tableau 7. – Table 2: Patients' characteristics

	Healthy Controls				Post-stroke Aphasia				<i>p</i>
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	
DO80 (/80)	78,15	1,81	73,00	80,00	52,10	30,13	0,00	79,00	***
Total number of words	231,45	143,06	72,00	572,00	126,35	113,82	4,00	406,00	
Duration	89,90	63,32	18,00	291,00	58,15	42,17	4,00	132,00	
Words per minute	171,14	43,69	78,00	247,00	111,65	49,41	34,00	185,00	***
Mean length of utterance	9,97	2,68	6,40	15,20	6,14	4,03	1,00	14,57	*
Information content units (/30)	24,85	2,66	17,00	29,00	13,30	9,59	0,00	26,00	***
Information content units/duration	0,40	0,22	.10	.94	0,26	0,17	0,00	0,69	
Open- to closed-class word ratio	0,51	0,09	.39	.72	0,41	0,20	0,00	0,68	
Noun to verb ratio	6,95	3,43	3,20	15,00	7,10	6,27	2,00	26,00	
Voc-D	45,09	11,93	28,60	67,50	32,24	10,27	12,29	45,39	*
Repetitions	2,05	2,48	0,00	8,00	3,65	4,70	0,00	17,00	
Self-corrections	2,35	1,98	0,00	8,00	2,35	2,87	0,00	10,00	
Word errors	0,25	0,55	0,00	2,00	3,30	3,64	0,00	10,00	*

Tableau 8. – Table 3 : Means and standard deviations for confrontation naming and connected speech measures

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001.

Chapitre III : Discussion générale

La présente thèse comportait deux volets. Le premier visait à décrire le patron d'évolution de mesures de diffusion dans la matière blanche ipsilésionnelle après un AVC ischémique impliquant l'ACM gauche. Le deuxième volet de cette thèse, dont la portée était plus clinique, s'intéressait au lien entre l'anomie, le symptôme cardinal de l'aphasie post-AVC, et la production de discours au stade subaigu précoce de l'AVC touchant l'ACM gauche.

Dans les sections qui suivent, nous reviendrons sur les principales implications des deux articles inclus dans cette thèse. D'abord, nous rappellerons les objectifs de chaque article et discuterons des résultats dans le contexte de la littérature actuelle dans le domaine, avant de détailler leurs limites respectives et les contributions scientifiques ou cliniques apportées par chacun d'eux.

1. Étude n° 1 : étude longitudinale des dommages microstructuraux subis par la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique impliquant l'ACM gauche

1.1 Objectifs et interprétation des résultats de l'article 1

L'objectif du premier volet de cette thèse était de décrire les changements microstructuraux ayant lieu dans la matière blanche ipsilésionnelle à différents stades (aigu, subaigu, chronique) de l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche, en utilisant l'IRMd. Nous avons extrait quatre mesures de diffusion sélectionnées en se basant sur la littérature scientifique antérieure, soit la FA, la MD, l'AD et la RD. Pour chaque participant, trois régions d'intérêt ont été délimitées : la matière blanche directement lésée à la suite de l'AVC ischémique (matière blanche lésionnelle), la matière blanche se retrouvant en périphérie (matière blanche périlésionnelle), ainsi que la matière blanche se trouvant dans le reste de l'hémisphère gauche (matière blanche ipsilésionnelle non lésée). Notre hypothèse générale a été formulée en nous basant sur la littérature scientifique existante, qui suggérait des patrons d'évolution longitudinale des mesures de diffusion (valeurs de FA, MD, AD et RD) variant selon la région étudiée et le stade de progression de l'AVC. Nous nous attendions à observer un patron d'évolution des mesures de diffusion caractérisé par une relative stabilité des mesures de diffusion dans la matière blanche ipsilésionnelle non lésée, des changements de diffusion significatifs d'un stade à l'autre dans la matière blanche lésionnelle et

une évolution similaire, mais plus lente dans la matière blanche périlésionnelle. Globalement, nos résultats suggèrent effectivement que la matière blanche lésionnelle et la matière blanche périlésionnelle subissent toutes les deux des dommages microstructuraux, mais que ceux-ci s'opèrent à des degrés variables et selon un décours temporel différent. Ces résultats ont pu être mis en lien avec les principaux mécanismes ioniques et cellulaires qui avaient été décrits chez l'animal dans le modèle proposé par Tekkök et Goldberg (2001). Les paragraphes qui suivent résument les principaux changements microstructuraux observés au sein de chaque région d'intérêt et décrivent les mécanismes pathophysiologiques qui pourraient les sous-tendre.

1.1.1 Matière blanche lésionnelle

1.1.1.1 Stade aigu

Au sein de la matière blanche directement touchée par la lésion ischémique, nous avons observé pendant le stade aigu (entre 24 et 72 h après l'AVC) un patron qui était caractérisé par une restriction de la diffusion dans l'ensemble des directions. Plus précisément, nous avons objectivé des valeurs réduites pour l'ensemble des variables d'intérêt (FA, MD, AD et RD), ce qui nous paraissait compatible avec un processus précoce d'œdème cytotoxique et de désintégration axonale en cours dans la matière blanche lésionnelle.

D'une part, les valeurs de FA et de MD diminuées reflétaient la restriction globale de la diffusion dans la zone lésée, mettant en évidence des altérations structurelles dans la matière blanche lésionnelle à ce stade de l'AVC (Alegiani et al., 2019; Kochunov et al., 2012). C'est toutefois en nous intéressant aussi aux valeurs de RD et d'AD que nous avons pu formuler des hypothèses plus spécifiques quant à la nature des processus pathophysiologiques en cours (Pinter et al., 2020). Premièrement, on notait une diminution de la RD, ce qui s'avérait compatible avec les résultats d'autres études récentes (Alegiani et al., 2019; Alegiani et al., 2017; Lampinen et al., 2021; Osa García et al., 2022). Lorsqu'observée de façon concomitante avec les valeurs de FA et de MD faibles, la diminution de la RD pourrait refléter la présence d'œdème cytotoxique dans la matière blanche. Plus précisément, cette accumulation intracellulaire de fluide entraînerait un phénomène de *beading* des axones, ayant pour conséquence de diminuer l'espace extracellulaire et, conséquemment, de restreindre la diffusion perpendiculairement aux axones (Osa García et

al., 2022). Ensuite, nous avons interprété les valeurs d'AD diminuées, correspondant à une réduction de la diffusion longitudinale, en présence d'une restriction générale de la diffusion (MD et FA), comme un marqueur d'une désintégration axonale aiguë dans la zone lésée (Y. Wang et al., 2016). En effet, la littérature existante suggère que la fragmentation des axones ainsi que la désintégration de leur cytosquelette engendrent une accumulation de débris cellulaires, créant des barrières à la diffusion dans la direction principale des axones du territoire (Alegiani et al., 2019).

Nous nous sommes ensuite basés sur les modèles animaux disponibles afin de formuler des hypothèses relatives aux mécanismes ioniques et cellulaires pouvant être reflétés par le patron global de diffusion observé à ce stade. Ce dernier nous apparaissait compatible avec la survenue du mécanisme décrit dans le modèle proposé par Tekkök et Goldberg (2001) pour expliquer les dommages axonaux à la suite de l'ischémie. Plus spécifiquement, selon l'explication proposée, l'ischémie entraînait un apport insuffisant en oxygène et en glucose, entraînant une réduction de l'ATP dès les premières phases de l'AVC. Ensuite, le dysfonctionnement du Na^+/K^+ -ATPase et la dépolarisation menaient à l'activation de canaux sodium voltage-dépendants. Par une inversion de l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, avait ensuite lieu une entrée de calcium dans les axones, causant une perte de gradient ionique et une interruption temporaire des potentiels d'action. L'accumulation intra-axonale subséquente de niveaux toxiques de calcium déclencherait alors des changements menant à une dégradation du cytosquelette axonal et des organelles, à l'œdème cytotoxique, puis à la disruption subséquente de l'intégrité axonale.

1.1.1.2 Stade subaigu

Ensuite, le patron de diffusion observé au stade subaigu précoce (8-14 jours après l'AVC) s'avérait significativement différent de celui observé au stade aigu. D'une part, les valeurs de FA demeuraient diminuées, reflétant la présence de dommages structurels qui persistent dans la matière blanche lésionnelle (Lampinen et al., 2021). Cela dit, une normalisation des valeurs de MD et de RD a été observée ainsi qu'une augmentation de l'AD, qui demeurait toutefois abaissée en comparaison à la matière blanche ipsilésionnelle non lésée. À la lumière de la littérature concernant les mécanismes pathophysiologiques touchant la matière blanche à la suite de l'ischémie, ce patron nous paraissait quant à lui compatible avec l'amorce d'un processus

d'élimination des débris cellulaires résultant de la fragmentation axonale (Burzynska et al., 2010). Ce faisant, l'élimination de barrières à la diffusion dans la direction principale de l'axone entraîne une augmentation significative de l'AD (Alegiani et al., 2019). Ensuite, nous avons interprété l'augmentation de la RD à ce stade comme un signe de la diminution de l'œdème cytotoxique, créant un élargissement de l'espace extracellulaire et permettant aussi un plus large déplacement des molécules d'eau perpendiculairement à l'axone (Sotak, 2002). Ici, l'augmentation concomitante de l'AD, via l'élimination de débris cellulaires, et de la RD, par la diminution de l'œdème cytotoxique, était naturellement associée à une augmentation globale de la diffusion isotropique, telle que reflétée dans l'augmentation de la MD.

1.1.1.3 Stade chronique

Finalement, le patron de diffusion observé dans la matière blanche lésionnelle dans la phase chronique du trouble était caractérisé par des valeurs de FA demeurant basses, mais une augmentation des valeurs de MD, RD et AD. Ici, les valeurs de FA restant diminuées reflétaient les dommages structurels persistants dans la matière blanche lésionnelle (Dijkhuizen et al., 2012). L'augmentation marquée des valeurs de RD a été interprétée comme une conséquence indirecte d'une démyélinisation des fibres de matière blanche dans la zone lésée, diminuant de surcroît les barrières à la diffusion dans la direction perpendiculaire à l'axone (Sotak, 2002). L'augmentation de l'AD, quant à elle, lorsqu'observée en présence d'une forte diffusion isotropique (MD élevée), pourrait refléter un stade plus avancé du processus d'élimination des débris cellulaires engendrés par la désintégration axonale, permettant le libre déplacement des molécules d'eau dans l'ensemble des directions.

Ainsi, ce patron de diffusion, qui ne devenait visible que dans la phase chronique du trouble, pouvait quant à lui refléter la survenue du deuxième processus décrit dans le modèle de Tekkök et Goldberg (2001), décrivant les mécanismes responsables de la démyélinisation des fibres de matière blanche. Ici, la libération excessive de glutamate entraînerait une activation des récepteurs ionotropiques AMPA/KA localisés sur les cellules gliales. L'activation prolongée de ces récepteurs de glutamate déclencherait des dommages excitotoxiques aux oligodendrocytes (c.-à-d., les cellules produisant la myéline) ainsi qu'aux cellules progénitrices d'oligodendrocytes, d'où les dommages à la myéline.

1.1.2 Matière blanche périlésionnelle

Dans la région périlésionnelle, nous avons également observé au stade aigu des changements microstructuraux subtils, avec des valeurs de FA légèrement, mais significativement réduites, sans indications claires d'un processus d'œdème cellulaire (pas de diminution de MD ou RD) ou de désintégration axonale (pas de diminution d'AD). Ce résultat est compatible avec d'autres études menées dans la phase aiguë du trouble (p. ex., Groisser et al., 2014; Shaheen et al., 2022) et, considérant ce qu'on sait des mécanismes pathophysiologiques subis par la matière blanche, pourrait suggérer des dommages structurels précoces, tels que des dommages axonaux localisés.

Ensuite, le patron observé au stade subaigu, caractérisé par des valeurs abaissées de FA et une diminution de l'AD, suggère que des signes de désintégration axonale plus subtils, mais significatifs, deviennent visibles au stade subaigu de l'AVC, réduisant la diffusion dans la direction longitudinale de l'axone (Liu et al., 2018; Thomalla et al., 2005).

Finalement, au stade chronique, l'augmentation de l'AD, de la RD et de la MD, en présence de valeurs de FA qui demeurent basses, nous paraissait compatible avec des dommages microstructuraux persistants dans la matière blanche périlésionnelle (Buffon et al., 2005; Liu et al., 2018; Umarova et al., 2017), incluant un certain degré de dégradation de la myéline, moins prononcé toutefois que ceux s'opérant au sein de la lésion.

En somme, nos résultats sont concordants avec des études ayant montré que les modifications des caractéristiques de diffusion se produisent en premier lieu dans la zone directement lésée, avant de s'étendre vers les portions plus éloignées des fibres de matière blanche (Bhagat et al., 2008; Groisser et al., 2014). En effet, d'autres études ont utilisé l'IRMd pour mettre en évidence des altérations microstructurelles de faisceaux de matière blanche se situant au-delà de la zone directement lésée, aux stades subaigu et chronique de l'AVC ischémique. Ces dernières étaient généralement reflétées par des valeurs plus basses de la FA (Paul et al., 2022; Thomalla et al., 2005; Werring et al., 2000). Ici, notre étude montre que ces changements s'accompagnent aussi de variations subtiles, mais significatives de l'AD, de la RD et de la MD aux stades subaigu et chronique, permettant de caractériser plus précisément les dommages subis par la matière

blanche avoisinant la lésion, incluant la fragmentation axonale, en premier lieu, puis la démyélinisation.

Deux explications possibles, lesquelles ne sont pas mutuellement exclusives, pourraient expliquer les dommages plus subtils, mais significatifs subis par la matière blanche avoisinant la lésion. Dans un premier temps, plusieurs études ont décrit des dommages compatibles avec un processus de dégénération wallérienne, dans le cadre duquel on assiste à la dégénération rétrograde ou antérograde des fibres de matière blanche qui ont été touchées par la lésion, conséquence directe d'une perturbation de l'apport nutritionnel causée par la lésion (Werring et al., 2000). Ensuite, selon le modèle de Tekkök et Goldberg (2001), l'activation prolongée des récepteurs ionotropiques AMPA/KA localisés sur les cellules gliales ainsi que la mort d'oligodendrocytes pourraient causer des dommages additionnels aux axones se situant à proximité de la lésion par différents mécanismes, incluant la libération de substances toxiques par les cellules gliales atteintes, la perturbation de leur fonction homéostatique, l'augmentation de la consommation énergétique des tissus et la perte du support trophique apporté aux axones.

1.1.3 Matière blanche ipsilésionnelle non lésée

Dans le reste de l'hémisphère gauche, la matière blanche n'était globalement pas affectée, de façon compatible avec les études montrant que les dommages microstructuraux touchant la matière blanche demeurent globalement contraints aux tissus les plus à proximité du territoire lésé, sans implication de la matière blanche plus distante (Doughty et al., 2016; Umarova et al., 2017).

1.2 Limites de l'étude n° 1

Une première limite de l'étude consiste en la sélection de l'échantillon. Dans un premier temps, nous n'avons inclus que des participants qui avaient subi un premier AVC ischémique touchant l'ACM gauche. Si cela permet de contrôler pour l'étiologie, le type d'AVC et la présence de dommages antérieurs, il faut noter que les résultats obtenus dans le cadre de la présente étude ne pourraient pas nécessairement être généralisés à l'ensemble de la population ayant subi un AVC (p. ex., personnes ayant subi un autre type d'AVC ou en ayant déjà vécu un dans le passé). Ensuite, la taille de l'échantillon était plutôt modeste alors que 17 participants avaient été inclus

dans l'étude. Ainsi, des études futures pourraient considérer la réplication de ces résultats au sein d'un plus grand échantillon.

Par ailleurs, répliquer l'étude au sein d'un échantillon de plus grande taille permettrait d'ajouter des variables de contrôle supplémentaires au modèle statistique, incluant des caractéristiques propres aux patients ou des paramètres de la lésion. Bien que nous n'ayons pas contrôlé pour l'âge dans notre étude, certaines études menées chez les animaux ont suggéré un lien entre l'âge et les dommages subis par la matière blanche, alors que les animaux plus âgés étaient plus susceptibles de montrer des atteintes de la matière blanche à la suite d'un AVC (Grotta et al., 2021). Il demeure donc possible que des sujets plus âgés dans notre étude aient présenté des dommages de la matière blanche plus sévères ou encore plus étendus, mais cela n'a pas été vérifié.

Ensuite, bien que nous ayons contrôlé pour l'étiologie et le type d'AVC, en incluant seulement des participants atteints d'un premier accident ischémique touchant l'ACM gauche, il faut noter que la taille de la lésion et sa localisation pouvaient tout de même varier d'un individu à l'autre. Afin d'exclure que nos résultats soient attribuables à la taille de la lésion, nous avons effectué des analyses supplémentaires en ajoutant le volume de matière blanche lésée comme covariable. Comme la plupart des résultats demeuraient significatifs, on peut affirmer que les résultats ne peuvent être uniquement expliqués par l'étendue de la lésion touchant la matière blanche. Cela dit, nous n'avons pas considéré la proportion relative de matière blanche par rapport au volume de matière grise lésée, et ne pouvons donc exclure un impact de ce facteur sur le décours temporel et l'étendue des altérations microstructurelles à la suite de l'ischémie. Par ailleurs, bien que toutes les lésions se soient produites dans le territoire irrigué par l'ACM gauche, nous n'avons pas considéré l'emplacement exact des lésions et il est fort probable que les trois régions d'intérêt délimitées comprennent différents faisceaux de matière blanche d'un sujet à l'autre. Or, considérant les différences anatomiques et physiologiques en fonction de la localisation et du type d'axone (p. ex., myélinisés ou non myélinisés), il a été suggéré qu'il existe aussi des différences régionales concernant la susceptibilité et la nature des dommages subis par la matière blanche à la suite de l'ischémie (Grotta et al., 2021). Des analyses complémentaires (p. ex., en *fiber tracking*) pourraient permettre de déterminer si les patrons d'évolution des mesures de

diffusion varient d'un faisceau de matière blanche à un autre, mais cela dépasse la portée de la présente étude.

Finalement, une limite de la méthode utilisée représente le problème de croisement des fibres. Ce dernier réfère à une situation où plus d'un faisceau de matière blanche est retrouvé au sein d'un même voxel. Dans ce contexte, plusieurs groupes de fibres de matière blanche, dont la direction principale peut varier, contribuent au signal de diffusion, pouvant mener à une variation des caractéristiques de diffusion (p. ex., valeurs de FA faible) dans ces voxels, en l'absence d'anomalies de la matière blanche (Alexander, Hasan, Lazar, Tsuruda, & Parker, 2001). Notons toutefois que cette limite demeure inhérente à la méthode utilisée et concerne toutes les études réalisées en IRMd (Schilling, Gao, Janve, Stepniewska, Landman, & Anderson, 2017).

1.3 Implications de l'étude n° 1

1.3.1 Implications théoriques

Du point de vue théorique, la principale contribution du premier article de cette thèse est de participer à l'avancement des connaissances concernant les changements microstructuraux touchant la matière blanche lésionnelle et périlésionnelle dès les premiers stades de l'AVC ischémique impliquant l'ACM gauche chez l'humain. En effet, dans l'introduction de cette thèse, nous avons montré que, bien que la quasi-totalité des AVC implique au moins en partie la matière blanche cérébrale, les mécanismes qui sous-tendent les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique chez l'humain demeuraient sous-étudiés et mal compris. Certaines études avaient utilisé l'IRMd pour caractériser les dommages subis par la matière blanche in vivo chez des personnes ayant subi un AVC, mais très peu d'entre elles avaient rapporté les changements longitudinaux s'opérant des premiers jours jusqu'à la phase chronique du trouble. De plus, la plupart des études avaient étudié la matière blanche d'hémisphères ou de faisceaux en entier, sans segmenter des régions d'intérêt spécifiques en fonction de leur proximité par rapport à la lésion (p. ex., lésion, zone périlésionnelle, matière blanche ipsilésionnelle non lésée), pouvant expliquer certains résultats discordants trouvés par la littérature existante.

La première étude de cette thèse est donc l'une des rares ayant caractérisé en détail l'évolution longitudinale des propriétés de diffusion dans la matière blanche lésionnelle, périlésionnelle, ainsi que dans la matière blanche ipsilésionnelle non lésée à la suite de l'AVC ischémique. Nous avons montré que la matière blanche lésionnelle subit des dommages microstructurels significatifs dès les premiers jours suivant l'AVC, témoignant de sa grande vulnérabilité à l'ischémie (Y. Wang et al., 2016). Par ailleurs, nos résultats montrent que les dommages microstructurels ne demeurent pas confinés à la zone lésée, mais qu'ils s'étendent progressivement vers la matière blanche avoisinant la lésion.

Par ailleurs, une autre contribution originale de cette étude est de mettre en relation le patron de diffusion observé aux différents stades du trouble avec les connaissances disponibles concernant les mécanismes pathophysiologiques impliqués. Ici, il faut souligner qu'une association directe entre les mesures de diffusion et les mécanismes pathophysiologiques s'opérant après l'AVC ne peut pas être établie in vivo. Néanmoins, nos résultats mettent en évidence un patron d'évolution des mesures de diffusion qui s'avère au global cohérent avec les différents mécanismes ioniques et cellulaires impliqués dans les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'ischémie, tels qu'ils ont été décrits par les modèles animaux couramment cités (Grotta et al., 2021; Tekkök & Goldberg, 2001; Y. Wang et al., 2016). Plus spécifiquement, nos résultats suggèrent que différents processus s'opèrent dans la matière blanche lésée aux phases aiguë, subaiguë et chronique de l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche, lesquels peuvent être résumés ainsi :

- 1) au stade aigu, une restriction globale de la diffusion causée par un processus d'œdème cellulaire et de désintégration axonale médiée par l'accumulation intracellulaire d'ions Ca^{2+} ;
- 2) au stade subaigu, une réinstauration progressive de la diffusion en raison d'une diminution de l'œdème cérébral et d'une élimination progressive de déchets cellulaires formés par la désintégration axonale aiguë ;
- 3) au stade chronique, une élévation de la diffusion isotropique entraînée par une dégradation de la gaine de myéline, s'expliquant par des dommages aux cellules gliales

causés par la libération excessive de glutamate extracellulaire qui active leurs récepteurs ionotropiques AMPA/KA.

Par ailleurs, les dommages s'étendent progressivement vers la matière blanche périlésionnelle, possiblement via des mécanismes de dégénérescence wallérienne (Werring et al., 2000) ou une atteinte des fibres avoisinantes médiée par l'activation prolongée des récepteurs AMPA/KA et la mort des cellules gliales (Tekkök & Goldberg, 2001). Ces mécanismes sont schématisés dans le résumé graphique se trouvant à la page suivante (Figure 2).

La portée de nos résultats apparaît tout particulièrement lorsqu'on la situe dans le contexte de la recherche visant le développement de nouvelles thérapies pharmacologiques ayant comme objectif la protection ou la minimisation des dommages cérébraux causés par l'AVC ischémique. Depuis le début des années 2000, différentes études menées chez les animaux ont montré que certaines médications, comme celles agissant sur les récepteurs de glutamate de type NMDA, pouvaient s'avérer particulièrement prometteuses. Cela dit, notamment en raison d'un manque d'efficacité de ces traitements sur la matière blanche lésée, ces derniers se sont montrés peu efficaces chez l'humain (Grotta et al., 2021; Ransom & Baltan, 2009). Ainsi, le consensus scientifique met aujourd'hui en évidence l'importance d'agir aussi sur la matière blanche afin de promouvoir la récupération ou la minimisation des dommages cérébraux de l'ensemble de tissus à la suite de l'AVC. Or, une meilleure caractérisation des mécanismes pathophysiologiques sous-tendant les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique peut aider au développement des médications qui visent à en préserver l'intégrité. À titre d'exemple, certaines médications agissant sur les récepteurs AMPA/KA chez les rongeurs ont montré des résultats prometteurs pour protéger les oligodendrocytes et, indirectement, les structures axonales, mais ces dernières n'ont que peu été testées chez l'humain (Grotta et al., 2021; Y. Wang et al., 2016). Ainsi, la poursuite de la recherche concernant les processus uniques qui touchent la matière blanche après l'ischémie s'avère une priorité pour la recherche qui vise l'amélioration des traitements offerts aux personnes ayant subi un AVC.

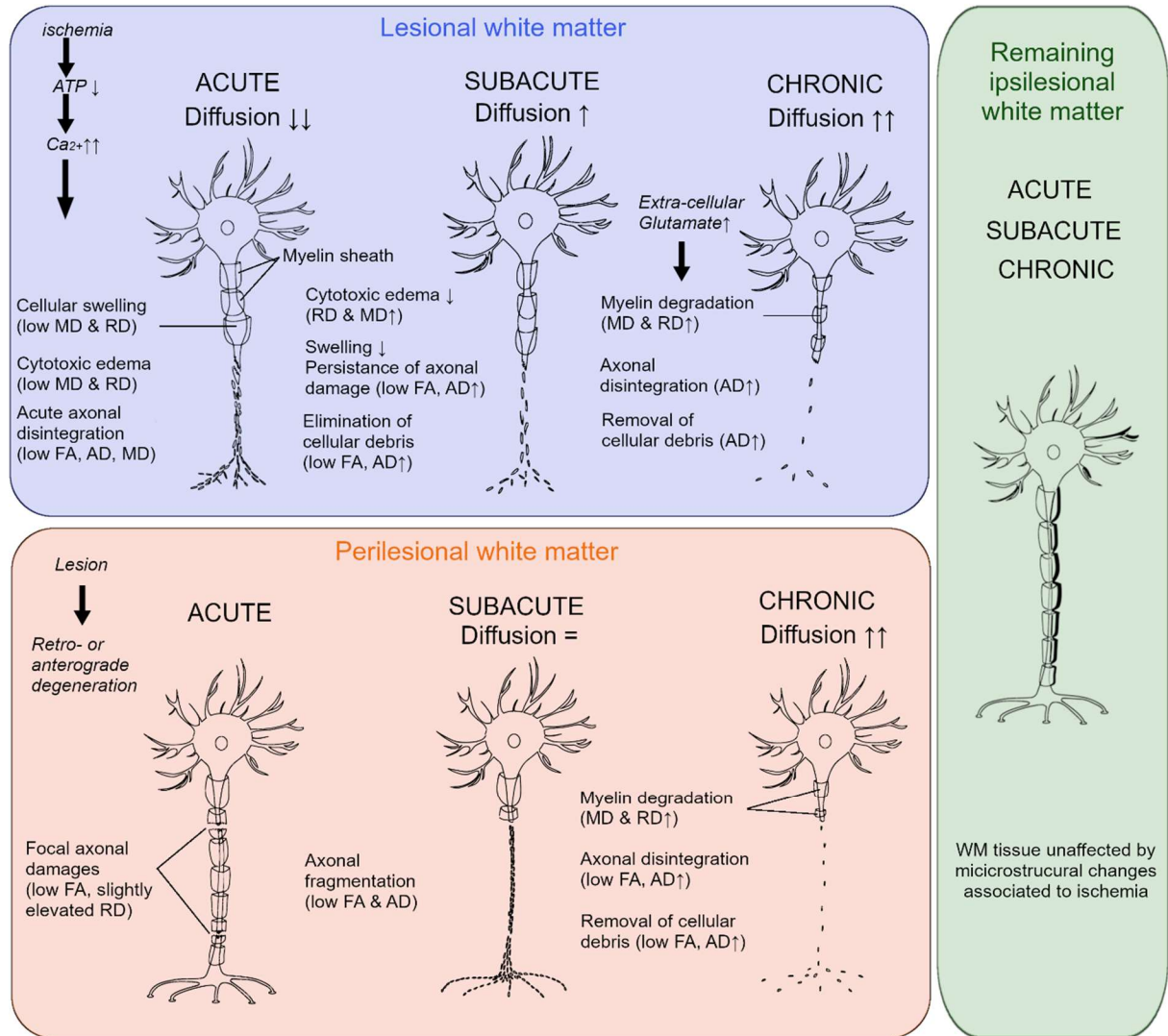


Figure 1. – Figure 2 : Résumé graphique des principaux résultats de l'article 1 et de leur interprétation

Résumé graphique de l'article publié dans la revue *Brain Communications*, représentant l'évolution longitudinale des mesures de diffusion après l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche dans la matière blanche lésionnelle, périlésionnelle et ipsilésionnelle non lésée, ainsi que les mécanismes pathophysiologiques associés

1.3.2 Implications méthodologiques

D'un point de vue méthodologique, les résultats issus de la première étude de cette thèse soutiennent la pertinence d'utiliser l'IRMd pour étudier l'évolution des dommages microstructuraux subis par la matière blanche in vivo, alors que les différentes mesures de diffusion extraites se sont montrées sensibles aux changements ayant lieu dès le stade aigu de

l'AVC. Par ailleurs, nos résultats suggèrent que l'analyse longitudinale de caractéristiques de diffusion de la matière blanche à la suite de l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche chez l'humain peut aider à la caractérisation des mécanismes pathophysiologiques s'y opérant, comme les processus d'œdème cellulaire, la désintégration axonale, les dommages axonaux focaux et la démyélinisation. Cela dit, l'interprétation des mesures de diffusion devrait être faite différemment selon la région d'intérêt et le stade de progression de la maladie (Osa García et al., 2022), à la lumière des connaissances disponibles concernant les mécanismes pathophysiologiques induits par l'ischémie.

De plus, nos résultats appuient l'idée selon laquelle il est crucial de rapporter et d'interpréter simultanément plusieurs mesures de diffusion pour bien décrire les changements subis par la matière blanche après l'AVC. En effet, la plupart des études en IRMd ne s'étaient intéressées qu'à une ou deux mesures de diffusion, généralement la FA et la MD. Ainsi, elles n'avaient pas réussi à brosser un portrait plus global en combinant différentes mesures, ce qui ne donnait qu'une partie de l'information concernant la nature des changements s'opérant au sein de la matière blanche. En effet, la mesure de la FA est une mesure qui est fort sensible aux altérations microstructurelles de la matière blanche (Kochunov et al., 2012), mais qui s'avère très peu spécifique, ne permettant pas de différencier les différents processus altérant la structure des tissus, comme la désintégration axonale ou la démyélinisation (Alexander et al., 2007; Pinter et al., 2020; Ranzenberger & Snyder, 2019). Par exemple, si on s'intéresse au patron de diffusion décrit dans notre étude, les valeurs de FA demeuraient faibles au sein de la lésion de la phase aiguë jusqu'à la phase chronique, montrant que la matière blanche est déjà endommagée au stade aigu de l'AVC, et qu'elle le demeure au stade chronique du trouble. C'est toutefois l'étude de cette mesure en combinaison avec les trois autres (MD, RD et AD) qui nous a permis de formuler des hypothèses plus spécifiques quant à la nature des processus pathophysiologiques en cours aux différents temps de mesure. Ainsi, notre étude montre l'importance de combiner différentes mesures de diffusions pour être en mesure de décrire adéquatement et précisément les processus qui s'opèrent dans la matière blanche lésionnelle et les régions avoisinantes.

2. Étude n° 2 : étude sur les mesures discursives et l'anomie au stade subaigu précoce de l'aphasie post-AVC

2.1 Objectifs et interprétation des résultats de l'article n° 2

Le second article de cette thèse portait sur l'un des syndromes les plus fréquemment associés à l'AVC ischémique touchant l'ACM gauche, soit l'aphasie. Plus spécifiquement, nous nous intéressions à la production de discours chez des personnes avec aphasie post-AVC dans la phase subaiguë précoce du trouble, ainsi qu'à sa relation avec l'anomie, le symptôme cardinal de l'aphasie. Dans le cadre de cet article, nous avons déterminé deux objectifs de recherche.

2.1.1 Objectif 1 : évaluation des atteintes quantitatives du discours associées à l'aphasie post-AVC

Le premier objectif de cette deuxième étude consistait à caractériser les atteintes discursives associées à l'aphasie post-AVC au stade subaigu précoce en utilisant un échantillon de discours suscité par une tâche de description d'image. Ce temps de mesure a été sélectionné car il s'agit généralement du moment où on procède à l'introduction des interventions thérapeutiques visant la récupération post-AVC au Québec. Nous avons alors comparé les performances d'un groupe de personnes avec aphasie entre 8 et 14 jours après l'AVC à celles d'un groupe de personnes sans trouble neurologique pour une variété de mesures discursives micro- et macrolinguistiques sélectionnées en nous basant sur la littérature existante sur l'aphasie. Nous avons émis l'hypothèse que la performance du groupe de personnes avec aphasie post-AVC se distinguerait significativement du groupe de participants en bonne santé neurologique pour plusieurs mesures d'intérêt relatives aux dimensions micro- (p. ex., productivité verbale, contenu lexical, production d'erreurs) et macrolinguistique du discours.

Nos résultats supportent cette hypothèse, alors que nous avons trouvé des différences significatives entre les groupes pour plusieurs mesures incluses dans l'étude. Les paragraphes qui suivent décrivent ces différences.

2.1.1.1 Atteintes microlinguistiques

D'une part, on notait des différences significatives entre les personnes avec aphasie et le groupe de participants en bonne santé neurologique pour plusieurs mesures microlinguistiques du discours, soit la longueur moyenne des énoncés, le débit de la parole, la production de paraphrasies et la diversité lexicale. Ces résultats étaient globalement cohérents avec la littérature existante portant sur le discours dans les phases précoces du trouble. Par exemple, une étude menée par Ding et al. (2020) avait montré que les personnes atteintes d'aphasie post-AVC dans la phase aiguë du trouble avaient un débit de parole réduit lors d'une tâche de rappel d'histoire, comparativement à des personnes en bonne santé neurologique. Sans avoir examiné cet aspect au cours des stades précoces du trouble, différentes études (p. ex., Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Behrns et al., 2009; Fergadiotis & Wright, 2016) suggéraient elles aussi des atteintes significatives pour plusieurs mesures microlinguistiques du discours, alors que les personnes avec aphasie post-AVC chronique produisaient des phrases plus courtes et utilisaient un vocabulaire moins varié en comparaison aux personnes sans atteinte neurologique.

2.1.1.2 Atteintes macrolinguistiques

D'autre part, les personnes avec aphasie au stade subaigu précoce se distinguaient aussi des personnes sans atteinte neurologique pour le contenu macrolinguistique du discours, plus précisément l'informativité. Ainsi, les personnes avec aphasie transmettaient moins d'information pertinente à la tâche. Cela était reflété par une diminution de la quantité totale d'unités de contenu sémantique produites, c'est-à-dire l'information pertinente désignant des personnes, des objets, des actions et des lieux. Dans la littérature sur l'aphasie, les aspects macrolinguistiques du discours avaient été opérationnalisés de différentes façons, incluant des mesures comme les « concepts principaux », les « unités d'information correcte » ou encore la « cohérence » des thèmes. Malgré ces variations, la plupart des études conduites aux stades précoces (Agis et al., 2016) et chronique de l'aphasie post-AVC (p. ex., Boyle, 2014; Gordon, 2008; Nicholas & Brookshire, 1993; Shewan, 1988) arrivaient à un constat similaire. En effet, le contenu sémantique du discours des personnes avec aphasie est généralement appauvri en comparaison au contenu du discours des personnes sans atteinte neurologique, reflétant les difficultés qu'ils

éprouvent à transmettre de l'information pertinente dans le cadre des tâches discursives et, de façon plus générale, lors des interactions verbales quotidiennes (Armstrong, 2000).

Ainsi, les résultats liés au premier objectif de cet article mettent en évidence des atteintes significatives chez les personnes atteintes d'aphasie post-AVC au stade subaigu précoce pour plusieurs variables du discours, incluant des aspects micro- (longueur moyenne des énoncés, débit de la parole, production de paraphrasies et diversité lexicale) et macrolinguistiques (informativité). Toutefois, rappelons qu'on ne savait pas exactement comment ces mesures reflétaient, ou non, la sévérité de l'anomie.

2.1.2 Objectif 2 : association entre les capacités de dénomination et les mesures quantitatives du discours

Le deuxième objectif de cette seconde étude visait quant à lui à identifier les mesures discursives qui étaient les plus représentatives de la sévérité de l'anomie chez les personnes avec aphasie post-AVC au stade subaigu précoce. Pour ce faire, nous avons étudié l'association entre les mesures pour lesquelles nous avons trouvé des différences significatives entre les groupes (objectif n° 1) et le rendement obtenu par les personnes avec aphasie dans le cadre d'une tâche de dénomination d'images, le test de dénomination orale d'images à 80 items (DO80). Nous avons émis l'hypothèse que la performance en dénomination prédirait certaines mesures du discours chez les personnes avec aphasie, incluant l'informativité du discours et des mesures liées au contenu lexical du discours. Globalement, nos résultats supportaient partiellement cette hypothèse, alors que nous avons trouvé une association entre le rendement à la tâche de dénomination d'images et le nombre d'unités de contenu sémantique produites, mais pas avec les mesures liées au contenu lexical (diversité lexicale mesurée par Voc-D). Par ailleurs, le rendement à la tâche de dénomination d'images était significativement lié au débit de la parole et à la longueur moyenne des énoncés des personnes avec aphasie.

2.1.2.1 Mesures discursives liées à la performance en dénomination

L'informativité du discours, ou le nombre d'unités de contenu sémantique produites par le participant, était la mesure du discours la plus fortement liée à la performance en dénomination. Ainsi, les personnes avec aphasie qui obtenaient des scores plus élevés à la tâche de

dénomination produisaient également plus d'unités de contenu sémantique dans le contexte de la tâche de description d'image. À l'inverse, les patients qui obtenaient des scores plus faibles à la tâche de dénomination d'images parvenaient difficilement à transmettre de l'information pertinente lors de la tâche de description d'image. Des études similaires avaient elles aussi montré des liens entre le rendement dans une tâche de description d'image et certaines mesures d'informativité du discours, à différents stades après l'AVC (p. ex., Hillis et al., 2018; Kong, 2011).

Ensuite, nos résultats montrent que les habiletés de dénomination chez les personnes avec aphasie post-AVC dans la phase précoce du trouble sont aussi étroitement liées au débit de la parole. Cette association n'a que peu été explorée dans la littérature sur l'aphasie, peu importe le stade. Cela dit, une interprétation possible de ces résultats est qu'un débit ralenti pourrait représenter un indicateur indirect de la présence de comportements associés à la recherche lexicale, comme des délais d'évocation causant des pauses, ou l'insertion de mots marquant l'hésitation ou la réflexion (*filler words*) (Andreetta, Cantagallo, & Marini, 2012; Clough & Gordon, 2020).

Finalement, la performance en dénomination d'image était également significativement reliée à la longueur moyenne des énoncés. Malgré l'association significative trouvée, la variance pour cette mesure demeurerait toutefois largement inexplicée par le rendement à la tâche de dénomination. Cela suggère que bien que cette mesure puisse être liée à l'anomie, elle ne devrait probablement pas être utilisée à elle seule pour tirer des conclusions en lien avec la sévérité de ce symptôme chez des personnes aphasiques dans la phase subaiguë du trouble. En effet, nous suspectons que la mesure de la longueur moyenne des énoncés pourrait refléter un plus large éventail d'habiletés langagières pouvant être atteintes chez les personnes avec aphasie, notamment celles reliées au traitement grammatical, ou même témoigner de la sévérité globale de l'aphasie (Angelopoulou, 2018).

2.1.2.2 Mesures discursives non liées à la performance en dénomination

Parmi les mesures discursives affectées par l'aphasie, deux ne montraient pas d'association significative avec le rendement à la tâche de dénomination d'images, soit la diversité lexicale ainsi que la présence de paraphasies.

En effet, l'association entre la mesure de diversité lexicale sélectionnée (Voc-D, mesurée automatiquement par le logiciel CLAN) et le rendement en dénomination d'images n'était plus significative après correction pour les comparaisons multiples. Ainsi, bien que la diversité lexicale et la dénomination soient, dans une certaine mesure, liées, il est possible que la diversité lexicale englobe plusieurs habiletés langagières ou reflète d'autres caractéristiques de l'aphasie, comme son caractère plus ou moins fluent. En effet, les personnes avec aphasie fluente ont typiquement tendance à produire un discours plus vide, circonlocutoire ou paraphasique, réduisant la diversité du vocabulaire employé, surtout pour les verbes. À l'inverse, les personnes avec aphasie non fluente, malgré des capacités grammaticales réduites, tendent à produire davantage de mots de contenu (noms, verbes, adverbes, adjectifs) différents, entraînant une diversité lexicale accrue en comparaison à la taille du contenu produit (Gordon, 2008). Or, la fluence est un concept qui englobe les capacités d'accès lexical, mais aussi les capacités grammaticales et les aspects plus périphériques de la production verbale, comme la présence concomitante de dysarthrie chez la personne avec aphasie (Clough & Gordon, 2020).

Ensuite, la performance en dénomination d'images n'était pas liée à la production d'erreurs dans le discours, incluant les paraphasies sémantiques ou phonologiques. En effet, certains participants, bien qu'ils puissent présenter des atteintes à la tâche de dénomination, ne produisaient aucune erreur de type phonologique ou sémantique à la tâche de discours. Nos résultats concordent avec différentes études menées dans la phase chronique du trouble, montrant que la production d'erreurs lors des tâches discursives n'était pas significativement liée à la performance en dénomination (Mayer & Murray, 2003; Pashek & Tompkins, 2002). En effet, la nature et la présence des erreurs sémantique et phonologique peuvent varier de façon importante d'un patient aphasique à l'autre, notamment en fonction de la localisation de la lésion qui détermine les processus cognitifs qui peuvent sous-tendre les erreurs chez les personnes avec aphasie (Budd et al., 2010). Certaines personnes, par exemple, produisent peu ou pas d'erreurs paraphasiques, malgré un manque du mot significatif. Ainsi, bien que la présence de paraphasies dans le discours puisse signifier la présence d'anomie chez certaines personnes, cette mesure ne devrait pas non plus être utilisée à elle seule afin de faire des inférences par rapport à la sévérité des difficultés d'accès lexical.

En somme, nous avons montré que les descriptions d'images de personnes avec aphasie dans la phase précoce du trouble étaient caractérisées par une réduction significative de la longueur moyenne des énoncés et du débit de la parole, la production d'un plus grand nombre de paraphrasies, une diversité lexicale restreinte et une diminution de la production d'unités de contenu sémantique. Par ailleurs, les habiletés de dénomination d'images prédisaient significativement certaines mesures du discours, particulièrement la quantité d'unités de contenu sémantique produites par les personnes avec aphasie. Malgré cela, une portion considérable de la variance pour les mesures du discours ne pouvait être expliquée par la performance en dénomination d'images.

2.1.2.3 Différences entre la tâche de dénomination d'images et les mesures du discours

D'un point de vue théorique, différentes hypothèses peuvent expliquer les différences trouvées entre la dénomination d'images et le rendement lors de la description d'image. Dans un premier temps, la tâche de dénomination d'image utilisée dans le présent projet (DO80) et les autres tests de dénomination les plus couramment utilisés en contexte clinique incluent souvent majoritairement la dénomination d'objets, d'animaux et de personnes. Par opposition, la tâche de description d'images inclut l'utilisation de mots de différentes classes (Mason & Nickels, 2022), qui décrivent différents types de concepts, comme des personnes, des objets, des actions et des endroits. Ensuite, comparativement à la dénomination d'image, qui n'accepte généralement qu'une seule réponse, les tâches de discours permettent plus souvent au sujet de sélectionner ses propres mots. Cet aspect peut également être à l'origine d'enjeux méthodologiques liés à la cotation des tâches discursives, par exemple dans le contexte où il serait plus difficile d'identifier et de mesurer correctement les erreurs dans le contexte de tâches où le mot cible est moins prévisible (Mason & Nickels, 2022). Finalement, alors que certaines mesures discursives extraites dans le cadre de notre étude étaient influencées par la durée de l'échantillon discursif (p. ex., débit de la parole mettant en relation le nombre de mots produits et le temps), la tâche de dénomination d'images ne prend le plus souvent pas en compte le délai d'évocation lexicale (temps de réponse pour nommer l'image), dans un contexte où on ne dispose généralement pas de normes à cet effet. Cette considération est d'un intérêt particulier dans le contexte de la présente thèse, alors que plusieurs études suggèrent un impact des dommages subis par la

matière blanche cérébrale sur la rapidité d'évocation lexicale, et, de façon plus générale, la vitesse du traitement de l'information (Egorova-Brumley et al., 2022; Turken et al., 2008), souvent compromise chez les patients avec aphasie (Faroqi-Shah & Gehman, 2021).

Ensuite, une autre explication pour les différences observées entre les tâches impliquant la dénomination d'images et la description d'image concerne les demandes non linguistiques différentes imposées par le type de tâche sélectionnée (Mayer & Murray, 2003). Par exemple, comparativement à la tâche de dénomination, la tâche de description d'image peut demander un niveau attentionnel plus élevé alors qu'elle requière d'effectuer un balayage visuel de la scène à décrire et de porter attention à un plus grand nombre de détails. Par ailleurs, les tâches discursives impliquent une mobilisation accrue des fonctions exécutives, notamment pour organiser le discours et inhiber le contenu non pertinent (Cannizzaro & Coelho, 2013). À cet effet, notons que la force de la relation observée entre la performance en dénomination et l'informativité était similaire à celle des études ayant utilisé une méthode similaire d'élicitation de l'échantillon de discours (p. ex., Kong, 2011), mais généralement plus forte que celles ayant utilisé d'autres tâches plus « naturelles » (p. ex., Fergadiotis & Wright, 2016). Cette différence est le plus probablement observée parce que la tâche de description d'images implique des demandes cognitives qui sont plus similaires à celles requises lors de la dénomination d'image que les tâches n'impliquant pas de stimulus visuel d'entrée, comme les tâches de rappel d'histoire ou de nature plus conversationnelle.

2.2 Limites de l'étude n° 2

Une première limite de l'étude concerne la taille d'échantillon, qui demeurerait modeste. Il est possible que ce facteur ait contribué à la puissance statistique limitée de notre étude, faisant en sorte que certains résultats n'étaient plus significatifs après correction pour les comparaisons multiples. Il faut noter ici que le recrutement de participants est particulièrement complexe dans les phases précoces du trouble, comparativement au recrutement de personnes avec aphasie chronique. Néanmoins, il pourrait être intéressant de valider les résultats obtenus au sein d'un échantillon plus large.

En ce qui concerne la constitution de l'échantillon, ce dernier était constitué d'un groupe hétérogène, représentatif de la diversité des profils que peuvent présenter les personnes avec aphasie dans les phases précoces de l'AVC. Néanmoins, il faut souligner que la présence de troubles concomitants comme la dysarthrie, particulièrement fréquente dans les premiers stades du trouble (Ali, Lyden, & Brady, 2015), pourrait aussi contribuer aux résultats trouvés, notamment lorsqu'il est question de mesures microlinguistiques comme le débit de la parole (Mahler & Ramig, 2012). Notons toutefois que seulement trois des patients inclus dans l'étude satisfaisaient les critères cliniques pour la dysarthrie et que ces derniers ne présentaient pas de résultats pour les mesures du discours qui déviaient exagérément de la norme (scores extrêmes). Par ailleurs, nous n'avons pas contrôlé pour le sous-type d'aphasie. Or, bien que l'anomie soit présente chez toutes les personnes avec aphasie, il demeure possible que le sous-type d'aphasie présentée par un sujet donné puis influencer la façon dont ce symptôme s'exprime dans le discours. De plus, nous n'avons inclus que des participants ayant subi un AVC ischémique touchant l'ACM gauche, ce qui pourrait limiter la capacité à généraliser les résultats à d'autres groupes de personnes avec aphasie.

Ensuite, on peut également soulever certaines limites concernant les mesures utilisées dans le cadre de l'étude. En ce qui concerne la performance dans le cadre de la tâche de dénomination d'images, cette dernière a été objectivée en utilisant le score brut, représentant le nombre d'images correctement nommées, sur une possibilité de 80 images. Bien que cette mesure soit utile et facile à comptabiliser, elle ne permet pas d'identifier les processus cognitifs et langagiers qui sous-tendent la faible performance en dénomination. Ainsi, certaines études dans le domaine de l'aphasie décrivent de façon plus détaillée le type d'erreur réalisée lors de la dénomination, incluant les délais ou l'absence de réponse, les propos circonlocutoires et les erreurs de type phonologique, sémantique et perceptivo-visuel (Budd et al., 2010). Une telle caractérisation aurait pu permettre de montrer des liens plus précis entre les mesures discursives et les processus qui sous-tendent les difficultés de dénomination, tels que décrits dans les modèles théoriques de l'anomie (p. ex., problème lié au traitement de l'information sémantique, lexicale, phonologique ou motrice; p. ex., Benson, 1988; de Caramazza, 1997; Dell, Schwartz, Martin, Saffran, & Gagnon, 1997). Bien que cela dépasse les objectifs de la présente étude, cet aspect pourrait être considéré

dans des études futures. En ce qui concerne les mesures du discours, certaines des mesures extraites peuvent aussi présenter des limites. Dans un premier temps, il existe des limites inhérentes à la Voc-D, la mesure de diversité lexicale calculée par le logiciel CLAN (MacWhinney, 2017) en comparant des échantillons sélectionnés au hasard dans la transcription à un modèle mathématique qui représente la façon dont le ratio *type-token* varie selon la taille de l'échantillon (McKee, Malvern, & Richards, 2000). Cette dernière peut être biaisée lorsque les échantillons de discours sont de plus petite taille, en comparaison à d'autres méthodes d'évaluation de la diversité lexicale comme le *moving-average type—token ratio* (Fergadiotis, Wright, & Green, 2015). Les personnes avec aphasie ayant produit en moyenne des descriptions d'images plus courtes que les personnes en bonne santé neurologique, cet aspect aurait pu avoir un impact sur l'estimation de la diversité lexicale de leur discours. De plus, en raison de la difficulté à effectuer la cotation des erreurs dans le contexte de tâches discursives, certaines mesures, comme les paraphasies sémantiques et phonologiques avaient une plus faible fiabilité interjuges. Finalement, bien que les autres mesures du discours extraites montrent un bon degré d'accord interjuges dans le cadre de notre étude, il faut noter que d'autres caractéristiques psychométriques, telles que leur stabilité temporelle dans des échantillons de discours suscités par la description d'images chez des personnes avec aphasie, n'ont pas été évaluées.

2.3 Implications de l'étude n° 2

De façon générale, le second article de cette thèse contribue à l'avancement des connaissances concernant les manifestations cliniques de l'aphasie post-AVC dans la phase subaiguë précoce du trouble. D'un point de vue théorique, l'évaluation des habiletés langagières de personnes avec aphasie au début du stade subaigu précoce, tel que dans la présente étude, offre l'opportunité d'évaluer les effets de la récupération spontanée des fonctions langagières, avant que les interventions thérapeutiques visant la réhabilitation plus « active » soient introduites. D'un point de vue clinique, il a été montré que la nature et la sévérité des atteintes présentées par les patients à ce stade représentent un bon prédicteur de la récupération à plus long terme (Benghanem et al., 2019). Ainsi, l'évaluation langagière complétée au début du stade subaigu précoce peut s'avérer particulièrement utile lorsqu'on souhaite formuler des hypothèses par rapport au pronostic de récupération des patients. De plus, cette évaluation précoce fournit de

l'information essentielle à la sélection des objectifs et des stratégies thérapeutiques les plus adaptées aux besoins des patients, en plus d'offrir un point de référence pour évaluer les progrès réalisés et l'efficacité des interventions. Ainsi, le développement d'outils d'évaluation précis, dotés d'une bonne validité écologique et adaptés à l'évaluation des patients aux stades initiaux du trouble, est essentiel à l'amélioration de la prise en charge clinique des personnes avec aphasie post-AVC.

Dans cet article, nous cherchions à répondre spécifiquement à deux questions cliniques importantes en lien avec la performance langagière des personnes avec aphasie post-AVC au début du stade subaigu du trouble. La première concernait la caractérisation des atteintes langagières associées à la condition dans des échantillons de discours suscités par une tâche de description d'image et la seconde, l'identification des mesures les plus fortement liées à la performance en dénomination d'images.

En effet, bien que la littérature suggère que l'analyse du discours peut permettre de dresser rapidement un portrait plus écologique d'un large éventail d'atteintes, incluant l'anomie (Wilson et al., 2018), l'analyse quantitative du discours demeurait sous-utilisée dans le contexte de la recherche et de l'évaluation clinique de l'aphasie, surtout dans les phases précoces du trouble. Nous avons montré que l'utilisation d'une tâche de description d'images permet de mettre en évidence une variété d'atteintes discursives, incluant des atteintes microlinguistiques (longueur moyenne des énoncés, débit de la parole, diversité lexicale et production de paraphrasies) et macrolinguistiques (informativité du discours), et ce dans un groupe de personnes avec aphasie hétérogène pour la nature et la sévérité de leurs symptômes.

Ensuite, certaines études avaient montré des associations significatives entre des mesures spécifiques du discours et les scores obtenus par des personnes avec aphasie dans le contexte de tâches de dénomination d'images (p. ex., Biran, Ben-Or, & Yihye-Shmuel, 2023; Fergadiotis & Wright, 2016; Hillis et al., 2018; Kong, 2011), mais la plupart d'entre elles ne s'étaient intéressées qu'à un nombre restreint de mesures et avaient été conduites dans les stades chroniques du trouble. Ainsi, il demeurait difficile de déterminer quelles mesures du discours étaient les plus associées à l'anomie chez les personnes avec aphasie, et ce plus particulièrement dans les stades

précoces du trouble. Dans le cadre de cette deuxième étude, nous avons montré que les capacités de dénomination sont étroitement liées au nombre d'unités de contenu sémantique transmises dans le contexte d'une tâche de description d'image. Ainsi, nous contribuons à une meilleure compréhension de la façon dont s'exprime l'anomie dans le contexte des tâches discursives dans les premières semaines après l'AVC. Spécifiquement, nous suggérons que la mesure de l'informativité du discours peut être particulièrement utile pour évaluer la sévérité de l'anomie dans un contexte plus écologique.

Néanmoins, notre étude souligne le fait qu'une portion significative de la variance pour les mesures du discours demeurerait non expliquée par la performance en dénomination au stade précoce de l'AVC et différentes explications possibles à cela ont été détaillées dans la section précédente. Par ailleurs, cela signifie aussi qu'une généralisation directe depuis la dénomination d'images vers les tâches de discours ne devrait pas être réalisée. À l'inverse, nos résultats indiquent plutôt que l'évaluation du discours pourrait offrir de l'information unique, potentiellement plus complexe, à propos des atteintes langagières précoces, laquelle ne peut être entièrement captée par une tâche de dénomination d'images.

Ainsi, cette deuxième étude suggère que l'évaluation clinique devrait inclure des tâches permettant de réaliser l'analyse quantitative du discours afin de brosser un portrait complet et représentatif des atteintes langagières présentées par les personnes avec aphasie post-AVC au stade subaigu précoce. Dans ce contexte, l'inclusion d'une tâche de description d'images à l'évaluation précoce des troubles langagiers secondaires à l'AVC présente plusieurs avantages. Non seulement est-elle dotée d'une bonne validité écologique (Bryant et al., 2016), la tâche de description d'image permet d'adopter une approche plus standardisée (c.-à-d., plus objective) lors de l'étude de la production de discours, tout en offrant un large éventail de dimensions analytiques (Chenery & Murdoch, 1994). De plus, son administration est particulièrement rapide, la rendant fort utile pour l'évaluation des patients qui supportent difficilement les évaluations plus longues (Marshall & Wright, 2007) et permettant de réconcilier les recommandations issues des études scientifiques avec les exigences de la pratique clinique (Brisebois et al., 2019).

Malgré cela, certains défis limitent le potentiel d'utilisation de la tâche de description d'image dans les contextes cliniques. Un premier facteur concerne le processus de transcription et d'analyse quantitative manuelle des mesures, qui pouvait autrefois s'avérer long et fastidieux. Dans les pratiques courantes au Québec, l'interprétation de la performance des patients lors des tâches de description d'images demeure donc largement basée sur un jugement clinique global, ce qui ne permet pas de décrire aussi précisément et objectivement la performance dans différents domaines langagiers (Boucher, Brisebois, et al., 2022). Plus récemment, certains programmes comme CLAN (MacWhinney, 2017) facilitent toutefois l'extraction de mesures quantitatives du discours. Ces mesures sont extraites de façon automatique à partir des échantillons de discours et, comme nous l'avons montré dans le cadre de la présente étude, montrent pour la plupart un haut degré de fiabilité interjuges pour des transcriptions réalisées par deux expérimentateurs indépendants (voir Méthode et Résultats). Par ailleurs, la cotation des unités de contenu sémantique, en plus de donner un bon indicateur de la sévérité de l'anomie, peut être effectuée en direct pendant l'évaluation, la rendant particulièrement adaptée au contexte clinique.

Ensuite, un autre facteur qui limite le potentiel d'utilisation de l'analyse quantitative d'échantillons de discours suscités par une tâche de description d'images dans le contexte clinique représente l'insuffisance de données normatives adaptées au contexte socioculturel du Québec (Boucher, Brisebois, et al., 2022). Pour cette raison, les conclusions issues du second article inclus dans cette thèse ont inspiré l'élaboration de données de référence pour la population québécoise francophone en bonne santé pour une variété de mesures quantitatives micro- et macrolinguistiques extraites à partir d'échantillons de discours suscités par la Scène du Pique-Nique de la *Western Aphasia Battery*. L'article correspondant, publié dans le *American Journal of Speech and Language Pathology*, est inclus en annexe à cette thèse.

3. Pistes de recherche futures

Cette thèse proposait d'explorer de façon parallèle deux thèmes majeurs liés à l'aphasie post-AVC. Le premier, d'ordre plus fondamental, se concentrait sur les dommages microstructuraux affectant la matière blanche après un AVC ischémique impliquant l'ACM gauche ; l'autre, plus

clinique, portait sur les manifestations de l'aphasie post-AVC au stade subaigu précoce du trouble, plus précisément en ce qui concerne l'anomie et la production de discours.

Les conclusions tirées de ces deux études soulèvent d'emblée une autre question cruciale : celle du lien entre le patron de diffusion observé dans la matière blanche cérébrale à différents stades de l'AVC et les symptômes de l'aphasie post-AVC. En outre, elles suscitent des interrogations quant à la valeur prédictive des mesures de diffusion dans la phase précoce du trouble pour le pronostic à plus long terme de l'aphasie.

Certaines études reposant sur des analyses corrélationnelles ont révélé des liens entre des mesures de diffusion dans la phase précoce du trouble et la récupération des fonctions neurologiques à un stade plus avancé de l'AVC, mais la plupart se sont concentrées sur la récupération des fonctions motrices (Moura et al., 2019). Les études en diffusion examinant les corrélats de la récupération pour des fonctions plus complexes, comme le langage, demeurent toutefois rares. Quelques études ont exploré la relation entre des caractéristiques microstructurelles de la matière blanche et le pronostic langagier global (Bae, Na, Cho, Hwang, Tae, & Pyun, 2022; Forkel & Catani, 2018; Osa García et al., 2020) ou encore les habiletés syntaxiques (Boukadi, 2020). Cependant, le lien avec l'anomie n'a, à notre connaissance, pas encore été étudié.

Ainsi, la poursuite des investigations, notamment par le biais de méthodes et d'analyses permettant de préciser les liens entre le patron de diffusion observé dans diverses régions d'intérêt (p. ex., zone lésée, périlésionnelle, ou définie par l'intersection entre ces régions et des régions dont l'intégrité semble critique pour les fonctions langagières) et les mesures discursives et d'anomie, fait assurément partie des pistes de recherche futures découlant du présent projet.

4. Conclusion

L'aphasie post-AVC représente l'une des conditions les plus dévastatrices pouvant affecter les survivants d'AVC, et les études récentes portent de plus en plus leur attention sur l'impact de la déconnexion structurelle sur les manifestations cliniques du trouble. Les deux articles inclus dans

cette thèse contribuent à l'avancement des connaissances scientifiques liées à deux questions centrales dans le champ d'études sur l'aphasie post-AVC.

Dans le cadre de la première étude, nous avons caractérisé de manière détaillée l'évolution des mesures de diffusion dans la matière blanche lésionnelle et périlésionnelle. Par la suite, nous avons interprété ces résultats à la lumière des connaissances disponibles concernant les mécanismes pathophysiologiques qui sous-tendent les dommages subis par la matière blanche à la suite de l'ischémie. Ces résultats contribuent au développement de connaissances essentielles pour la recherche de nouvelles avenues de traitement efficaces chez l'humain, agissant à la fois sur la matière grise et la matière blanche, tout en considérant leurs particularités distinctes et les mécanismes différents qui s'y opèrent à la suite de l'ischémie (Y. Wang et al., 2016).

Dans le cadre de la seconde étude, nous cherchions à décrire l'impact de l'aphasie post-AVC sur les mesures quantitatives de la production de discours au stade subaigu précoce du trouble et à déterminer lesquelles de ces mesures reflétaient le mieux l'anomie. En résumé, les résultats de cette étude montrent que les tâches de description d'images sont utiles pour mettre en évidence une variété d'atteintes micro- et macrolinguistiques du discours dans la phase précoce du trouble, et que la mesure de l'informativité du discours donne une bonne indication de la sévérité de l'anomie chez les personnes avec aphasie. Nos résultats soutiennent également la pertinence d'intégrer l'analyse quantitative du discours suscité par une tâche de description d'image à l'évaluation clinique des personnes avec aphasie dans la phase précoce du trouble.

Références bibliographiques

- Agis, D., Goggins, M. B., Oishi, K., Oishi, K., Davis, C., Wright, A., . . . Faria, A. (2016). Picturing the size and site of stroke with an expanded National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*, 47(6), 1459-1465.
- Alegiani, A. C., MacLean, S., Braass, H., Gellißen, S., Cho, T.-H., Derex, L., . . . Gerloff, C. (2019). Dynamics of Water Diffusion Changes in Different Tissue Compartments From Acute to Chronic Stroke-A Serial Diffusion Tensor Imaging Study. *Frontiers in neurology*, 10, 158. doi:10.3389/fneur.2019.00158
- Alegiani, A. C., MacLean, S., Braass, H., Siemonsen, S., Gerloff, C., Fiehler, J., . . . Thomalla, G. (2017). Comprehensive analysis of early fractional anisotropy changes in acute ischemic stroke. *PLoS One*, 12(11), e0188318. doi:10.1371/journal.pone.0188318
- Alexander, A. L., Hasan, K. M., Lazar, M., Tsuruda, J. S., & Parker, D. L. (2001). Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 45(5), 770-780.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329.
- Ali, M., Lyden, P., & Brady, M. (2015). Aphasia and Dysarthria in Acute Stroke: Recovery and Functional Outcome. *International Journal of Stroke*, 10(3), 400-406. doi:10.1111/ijvs.12067
- Andreetta, S., Cantagallo, A., & Marini, A. (2012). Narrative discourse in anomic aphasia. *Neuropsychologia*, 50(8), 1787-1793. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.003

- Angelopoulou, G., Kasselimis, D., Makrydakis, G., Varkanitsa, M., Roussos, P., Goutsos, D., . . . Potagas, C. (2018). Silent pauses in aphasia. *Neuropsychologia*, *114*, 41-49. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.006
- Armstrong, E. (2000). Aphasic discourse analysis: The story so far. *Aphasiology*, *14*(9), 875-892.
- Avants, B. B., Tustison, N., & Song, G. (2009). Advanced normalization tools (ANTs). *Insight j*, *2*(365), 1-35.
- Bae, C. R., Na, Y., Cho, M., Hwang, Y. M., Tae, W.-S., & Pyun, S.-B. (2022). Structural changes in the arcuate fasciculus and recovery of post-stroke aphasia: A 6-month follow-up study using diffusion tensor imaging. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *36*(9), 633-644.
- Bath, P. M., & Lees, K. R. (2000). Acute stroke. *Bmj*, *320*(7239), 920-923.
- Baumann, P., Hagmann, P., & Marquet, P. (2010). De l'eau et des neurones... IRM de diffusion, cartographie cérébrale et brèves perspectives psychiatriques. *L'information psychiatrique*, *86*(6), 493-504.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, *15*(7-8), 435-455.
- Behrns, I., Wengelin, A., Broberg, M., & Hartelius, L. (2009). A comparison between written and spoken narratives in aphasia. *Clinical Linguistics and Phonetics*, *23*(7), 507-528. doi:10.1080/02699200902916129
- Benghanem, S., Rosso, C., Arbizu, C., Moulton, E., Dormont, D., Leger, A., . . . Samson, Y. (2019). Aphasia outcome: the interactions between initial severity, lesion size and location. *Journal of Neurology*, *266*(6), 1303-1309. doi:10.1007/s00415-019-09259-3

- Benson, D. F. (1988). Anomia in aphasia. *Aphasiology*, 2(3-4), 229-235.
- Bernhardt, J., Hayward, K. S., Kwakkel, G., Ward, N. S., Wolf, S. L., Borschmann, K., . . . Corbett, D. (2017). Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *International Journal of Stroke*, 12(5), 444-450.
- Bhagat, Y. A., Hussain, M. S., Stobbe, R. W., Butcher, K. S., Emery, D. J., Shuaib, A., . . . Beaulieu, C. (2008). Elevations of diffusion anisotropy are associated with hyper-acute stroke: a serial imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 26(5), 683-693.
doi:10.1016/j.mri.2008.01.015
- Biran, M., Ben-Or, G., & Yihye-Shmuel, H. (2023). Word retrieval in aphasia: From naming tests to connected speech and the impact on well-being. *Aphasiology*, 1-20.
- Boucher, J., Brisebois, A., Slegers, A., Courson, M., Désilets-Barnabé, M., Chouinard, A.-M., . . . Brambati, S. M. (2022). Picture description of the Western Aphasia Battery picnic scene: Reference data for the French Canadian population. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 31(1), 257-270.
- Boucher, J., Marcotte, K., Bedetti, C., Houzé, B., Descoteaux, M., Brisebois, A., . . . Desautels, A. (2023). Longitudinal evolution of diffusion metrics after left hemisphere ischemic stroke. *Brain Communications*, 5(6), fcad313.
- Boucher, J., Marcotte, K., Brisebois, A., Courson, M., Houzé, B., Desautels, A., . . . Brambati, S. M. (2022). Word-finding in confrontation naming and picture descriptions produced by individuals with early post-stroke aphasia. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(6), 1422-1437.

- Boukadi, M. (2020). Assessing early white matter predictors of syntactic abilities in post-stroke aphasia using HARDI-based tractography.
- Boyle, M. (2014). Test–retest stability of word retrieval in aphasic discourse. *Journal of speech, language, and hearing research, 57*(3), 966-978.
- Brisebois, A., Brambati, S. M., Désilets-Barnabé, M., Boucher, J., García, A. O., Rochon, E., . . . Marcotte, K. (2019). The importance of thematic informativeness in narrative discourse recovery in acute post-stroke aphasia. *Aphasiology, 1-20*.
- Brookshire, R. H., & Nicholas, L. E. (1994). Speech sample size and test-retest stability of connected speech measures for adults with aphasia. *Journal of speech, language, and hearing research, 37*(2), 399-407.
- Bryant, L., Ferguson, A., & Spencer, E. (2016). Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. *Clinical Linguistics & Phonetics, 30*(7), 489-518. doi:10.3109/02699206.2016.1145740
- Budd, M. A., Kortte, K., Cloutman, L., Newhart, M., Gottesman, R. F., Davis, C., . . . Hillis, A. E. (2010). The nature of naming errors in primary progressive aphasia versus acute post-stroke aphasia. *Neuropsychology, 24*(5), 581.
- Buffon, F., Molko, N., Hervé, D., Porcher, R., Denghien, I., Pappata, S., . . . Chabriat, H. (2005). Longitudinal diffusion changes in cerebral hemispheres after MCA infarcts. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 25*(5), 641-650. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600054
- Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Bäckman, L., Nyberg, L., Li, S. C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific

patterns of diffusivity. *Neuroimage*, 49(3), 2104-2112.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.041>

Campbell, J. S. W., & Bruce Pike, G. (2019). Diffusion Magnetic Resonance Imaging. In R. Narayan (Ed.), *Encyclopedia of Biomedical Engineering* (pp. 505-518). Oxford: Elsevier.

Cannizzaro, M. S., & Coelho, C. A. (2013). Analysis of narrative discourse structure as an ecologically relevant measure of executive function in adults. *Journal of psycholinguistic research*, 42, 527-549.

Capilouto, G., Wright, H. H., & McComas Maddy, K. (2016). Microlinguistic processes that contribute to the ability to relay main events: influence of age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. doi:10.1080/13825585.2015.1118006

Caramazza, A. (1997). How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive neuropsychology*, 14(1), 177-208.

Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *cortex*, 44(8), 953-961.

Chenery, H. J., & Murdoch, B. E. (1994). The production of narrative discourse in response to animations in persons with dementia of the Alzheimer's type: Preliminary findings. *Aphasiology*, 8(2), 159-171. doi:10.1080/02687039408248648

Clas, P., Groeschel, S., & Wilke, M. (2012). A semi-automatic algorithm for determining the demyelination load in metachromatic leukodystrophy. *Academic radiology*, 19(1), 26-34.

Clough, S., & Gordon, J. K. (2020). Fluent or nonfluent? Part A. Underlying contributors to categorical classifications of fluency in aphasia. *Aphasiology*, 34(5), 515-539.

- Code, C., Hemsley, G., & Herrmann, M. (1999). *The emotional impact of aphasia*. Paper presented at the Seminars in speech and language.
- Coelho, C. A., Grela, B., Corso, M., Gamble, A., & Feinn, R. (2005). Microlinguistic deficits in the narrative discourse of adults with traumatic brain injury. *Brain injury, 19*(13), 1139-1145.
- Colin, C., & Le Meur, C. (2016). Adaptation du projet Aphasiabank à la langue française.
- Cooper, P. V. (1990). Discourse Production and Normal Aging: Performance on Oral Picture Description Tasks. *Journal of Gerontology, 45*(5), 210-214. doi:10.1093/geronj/45.5.P210
- Corbetta, M., Ramsey, L., Callejas, A., Baldassarre, A., Hacker, C. D., Siegel, J. S., . . . Lang, C. E. (2015). Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke. *Neuron, 85*(5), 927-941.
- Croquelois, A., & Bogousslavsky, J. (2011). Stroke aphasia: 1,500 consecutive cases. *Cerebrovascular diseases, 31*(4), 392-399.
- Crystal, D. (2008). *A dictionary of linguistics and phonetics* (6th ed.). Malden, MA: Oxford: Blackwell Pub.
- Dalton, S. G., & Richardson, J. D. (2015). Core-lexicon and main-concept production during picture-sequence description in adults without brain damage and adults with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology, 24*(4), S923-S938.
- De Haan, B., Clas, P., Juenger, H., Wilke, M., & Karnath, H.-O. (2015). Fast semi-automated lesion demarcation in stroke. *NeuroImage : Clinical, 9*, 69-74.
- Dell, G. S., Schwartz, M. F., Martin, N., Saffran, E. M., & Gagnon, D. A. (1997). Lexical access in aphasic and nonaphasic speakers. *Psychological review, 104*(4), 801.

- Deloche, G., & Hannequin, D. (2007). *Test de dénomination orale d'images : DO 80*: Éd. du Centre de psychologie appliquée.
- Di Tommaso, P., Chatzou, M., Floden, E. W., Barja, P. P., Palumbo, E., & Notredame, C. (2017). Nextflow enables reproducible computational workflows. *Nature biotechnology*, 35(4), 316-319.
- Dijkhuizen, R. M., van der Marel, K., Otte, W. M., Hoff, E. I., van der Zijden, J. P., van der Toorn, A., & van Meer, M. P. (2012). Functional MRI and diffusion tensor imaging of brain reorganization after experimental stroke. *Translational Stroke Research*, 3(1), 36-43. doi:10.1007/s12975-011-0143-8
- Ding, J., Martin, R., Hamilton, A. C., & Schnur, T. T. (2020). Dissociation between Frontal and Temporal-Parietal Contributions to Connected Speech in Acute Stroke. *bioRxiv*, 824300.
- Doedens, W., & Meteyard, L. (2022). What is functional communication? A theoretical framework for real-world communication applied to aphasia rehabilitation. *Neuropsychology Review*, 32(4), 937-973.
- Doughty, C., Wang, J., Feng, W., Hackney, D., Pani, E., & Schlaug, G. (2016). Detection and Predictive Value of Fractional Anisotropy Changes of the Corticospinal Tract in the Acute Phase of a Stroke. *Stroke*, 47(6), 1520-1526. doi:10.1161/strokeaha.115.012088
- Doyle, P. J., McNeil, M. R., Park, G., Goda, A., Rubenstein, E., Spencer, K., . . . Szwarc, L. (2000). Linguistic validation of four parallel forms of a story retelling procedure. *Aphasiology*, 14(5-6), 537-549. doi:10.1080/026870300401306
- Egorova-Brumley, N., Liang, C., Khlif, M. S., & Brodtmann, A. (2022). White matter microstructure and verbal fluency. *Brain Structure and Function*, 227(9), 3017-3025.

- Ellis, C., Simpson, A. N., Bonilha, H., Mauldin, P. D., & Simpson, K. N. (2012). The one-year attributable cost of poststroke aphasia. *Stroke*, *43*(5), 1429-1431.
- Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., . . . Lyrer, P. A. (2006). Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, *37*(6), 1379-1384.
doi:10.1161/01.STR.0000221815.64093.8c
- Falconer, C., & Antonucci, S. M. (2012). Use of semantic feature analysis in group discourse treatment for aphasia: Extension and expansion. *Aphasiology*, *26*(1), 64-82.
- Faroqi-Shah, Y., & Gehman, M. (2021). The role of processing speed and cognitive control on word retrieval in aging and aphasia. *Journal of speech, language, and hearing research*, *64*(3), 949-964.
- Fergadiotis, G., & Wright, H. H. (2016). Modelling confrontation naming and discourse performance in aphasia. *Aphasiology*, *30*(4), 364-380.
- Fergadiotis, G., Wright, H. H., & Green, S. B. (2015). Psychometric evaluation of lexical diversity indices: Assessing length effects. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *58*(3), 840-852.
- Forkel, S. J., & Catani, M. (2018). Lesion mapping in acute stroke aphasia and its implications for recovery. *Neuropsychologia*, *115*, 88-100.
- Freidl, W. (1997). The impact of anomia as a factor in a demand resource model of health. *Social Science & Medicine*, *44*(9), 1357-1365.

- Fromm, D., Forbes, M., Holland, A., Dalton, S. G., Richardson, J., & MacWhinney, B. (2017). Discourse characteristics in aphasia beyond the Western Aphasia Battery cutoff. *American Journal of Speech-Language Pathology, 26*(3), 762-768.
- Furlanis, G., Ridolfi, M., Polverino, P., Menichelli, A., Caruso, P., Naccarato, M., . . . Manganotti, P. (2018). Early recovery of aphasia through thrombolysis: The significance of spontaneous speech. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 27*(7), 1937-1948.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., . . . Contributors, D. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in neuroinformatics, 8*, 8.
- German, D. J. (1990). *Test of adolescent/adult word finding*: Pro-Ed.
- Giles, E., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1996). Performance on the Boston Cookie theft picture description task in patients with early dementia of the Alzheimer's type: Missing information. *Aphasiology, 10*(4), 395-408. doi:10.1080/02687039608248419
- Glosser, G., & Deser, T. (1992). A comparison of changes in macrolinguistic and microlinguistic aspects of discourse production in normal aging. *Journal of Gerontology, 47*(4), P266-P272.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2000). *Boston Diagnostic Aphasia Examination Record Booklet*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gordon, J. K. (2008). Measuring the lexical semantics of picture description in aphasia. *Aphasiology, 22*(7-8), 839-852. doi:10.1080/02687030701820063

- Gory, B., Lehot, J.-J., Gueugniaud, P.-Y., Dubien, P.-Y., Lamy, B., Riva, R., . . . Turjman, F. (2015). Thrombectomie mécanique de l'infarctus cérébral : pourquoi une prise en charge ultrarapide est nécessaire? *Annales françaises de médecine d'urgence*, 5(5), 252-259.
- Gouvernement du Canada. (2017). Accidents vasculaires cérébraux au Canada : Faits saillants du Système canadien de surveillance des maladies chroniques. Retrieved from <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/stroke-vasculaires/stroke-vasculaires-canada-fra.pdf>
- Green, H. A., Peña, A., Price, C. J., Warburton, E. A., Pickard, J. D., Carpenter, T. A., & Gillard, J. H. (2002). Increased anisotropy in acute stroke: a possible explanation. *Stroke*, 33(6), 1517-1521. doi:10.1161/01.str.0000016973.80180.7b
- Groisser, B. N., Copen, W. A., Singhal, A. B., Hirai, K. K., & Schaechter, J. D. (2014). Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), 751-760.
- Grotta, J. C., Albers, G. W., Broderick, J. P., Kasner, S. E., Lo, E. H., Sacco, R. L., . . . Day, A. L. (2021). *Stroke e-book: Pathophysiology, diagnosis, and management*: Elsevier Health Sciences.
- Herbert, R., Hickin, J., Howard, D., Osborne, F., & Best, W. (2008). Do picture-naming tests provide a valid assessment of lexical retrieval in conversation in aphasia? *Aphasiology*, 22(2), 184-203. doi:10.1080/02687030701262613
- Hersh, D., Worrall, L., Howe, T., Sherratt, S., & Davidson, B. (2012). SMARTER goal setting in aphasia rehabilitation. *Aphasiology*, 26(2), 220-233.

- Hickin, J., Best, W., Herbert, R., Howard, D., & Osborne, F. (2001). Treatment of Word Retrieval in Aphasia: Generalisation to Conversational Speech. *International Journal of Language & Communication Disorders, 36*(sup1), 13-18. doi:10.3109/13682820109177851
- Hilari, K., Needle, J. J., & Harrison, K. L. (2012). What are the important factors in health-related quality of life for people with aphasia? A systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 93*(1), S86-S95. e84.
- Hillis, A. E., Beh, Y. Y., Sebastian, R., Breining, B., Tippett, D. C., Wright, A., . . . Fridriksson, J. (2018). Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Annals of Neurology, 83*(3), 612-622. doi:10.1002/ana.25184
- Hillis, A. E., Tuffiash, E., Wityk, R. J., & Barker, P. B. (2002). Regions of neural dysfunction associated with impaired naming of actions and objects in acute stroke. *Cognitive Neuropsychology, 19*(6), 523-534.
- Jaacks, P., Hielscher-Fastabend, M., & Stenneken, P. (2012). Diagnosing residual aphasia using spontaneous speech analysis. *Aphasiology, 26*(7), 953-970.
- Janve, V. A., Zu, Z., Yao, S.-Y., Li, K., Zhang, F. L., Wilson, K. J., . . . Gochberg, D. F. (2013). The radial diffusivity and magnetization transfer pool size ratio are sensitive markers for demyelination in a rat model of type III multiple sclerosis (MS) lesions. *Neuroimage, 74*, 298-305.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage, 62*(2), 782-790.

- Jensen, A. M., Chenery, H. J., & Copland, D. A. (2006). A comparison of picture description abilities in individuals with vascular subcortical lesions and Huntington's disease. *Journal of communication disorders, 39*(1), 62-77.
- Jung, H.-Y. (2017). Rehabilitation in subacute and chronic stage after stroke. *Stroke revisited: diagnosis and treatment of ischemic stroke, 351-360.*
- Kavé, G., & Goral, M. (2017). Do age-related word retrieval difficulties appear (or disappear) in connected speech? *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 24*(5), 508-527.
doi:10.1080/13825585.2016.1226249
- Kavé, G., Samuel-Enoch, K., & Adiv, S. (2009). The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychology and Aging, 24*(null), 17.
- Kertesz, A. (2006). Western Aphasia Battery-Revised (WAB-R) Austin. *Texas: Pro-Ed.*
- Kochunov, P., Williamson, D., Lancaster, J., Fox, P., Cornell, J., Blangero, J., & Glahn, D. (2012). Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiology of aging, 33*(1), 9-20.
- Kong, A. P.-H. (2011). The main concept analysis in Cantonese aphasic oral discourse: External validation and monitoring chronic aphasia. *Journal of speech, language, and hearing research.*
- Kurtzer, G. M., Sochat, V., & Bauer, M. W. (2017). Singularity: Scientific containers for mobility of compute. *PloS one, 12*(5), e0177459.
- Lampinen, B., Lätt, J., Wasselius, J., van Westen, D., & Nilsson, M. (2021). Time dependence in diffusion MRI predicts tissue outcome in ischemic stroke patients. *Magnetic resonance in medicine, 86*(2), 754-764.

- Larfeuil, C., & Dorze, G. L. (1997). An analysis of the word-finding difficulties and of the content of the content of the discourse of recent and chronic aphasic speakers. *Aphasiology*, *11*(8), 783-811.
- Laska, A. C., Hellblom, A., Murray, V., Kahan, T., & Von Arbin, M. (2001). Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *Journal of Internal Medicine*, *249*(5), 413-422.
- Lazar, R. M., & Antonello, D. (2008). Variability in recovery from aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *8*(6), 497-502. doi:10.1007/s11910-008-0079-x
- Lazar, R. M., Minzer, B., Antonello, D., Festa, J. R., Krakauer, J. W., & Marshall, R. S. (2010). Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke*, *41*(7), 1485-1488.
- Lazari, A., & Lipp, I. (2021). Can MRI measure myelin? Systematic review, qualitative assessment, and meta-analysis of studies validating microstructural imaging with myelin histology. *Neuroimage*, *230*, 117744-117744. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117744
- Le Dorze, G., & Bédard, C. (1998). Effects of age and education on the lexico-semantic content of connected speech in adults. *Journal of communication disorders*, *31*(null), 53.
- Lesniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniow, J., & Czlonkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(4), 356-363. doi:10.1159/000162262
- Liu, G., Peng, K., Dang, C., Tan, S., Chen, H., Xie, C., . . . Zeng, J. (2018). Axial diffusivity changes in the motor pathway above stroke foci and functional recovery after subcortical infarction. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *36*(2), 173-182. doi:10.3233/rnn-170747

- Lundgaard, I., Osório, M. J., Kress, B., Sanggaard, S., & Nedergaard, M. (2014). White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*, *276*, 161-173.
- Mackenzie, C. (2000). Adult spoken discourse: the influences of age and education. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *35*(2), 269-285.
- Macoir, J., Beaudoin, C., Bluteau, J., Potvin, O., & Wilson, M. A. (2018). TDQ-60—a color picture-naming test for adults and elderly people: validation and normalization data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *25*(5), 753-766.
- MacWhinney, B. (2017). Tools for analyzing talk part 2: The CLAN program. *Talkbank. Org*(2000).
- MacWhinney, B., & Wagner, J. (2010). Transcribing, searching and data sharing: The CLAN software and the TalkBank data repository. *Gesprächsforschung: Online-Zeitschrift zur verbalen Interaktion*, *11*, 154.
- Mahler, L. A., & Ramig, L. O. (2012). Intensive treatment of dysarthria secondary to stroke. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *26*(8), 681-694. doi:10.3109/02699206.2012.696173
- Marini, A., Andreetta, S., Del Tin, S., & Carlomagno, S. (2011). A multi-level approach to the analysis of narrative language in aphasia. *Aphasiology*, *25*(11), 1372-1392.
- Marini, A., Caltagirone, C., Pasqualetti, P., & Carlomagno, S. (2007). Patterns of language improvement in adults with non-chronic non-fluent aphasia after specific therapies. *Aphasiology*, *21*(2), 164-186. doi:10.1080/02687030600633799
- Marshall, R. C., & Wright, H. H. (2007). Developing a clinician-friendly aphasia test. *American Journal of Speech-Language Pathology*.

- Mason, C., & Nickels, L. (2022). Are single-word picture naming assessments a valid measure of word retrieval in connected speech? *International Journal of Speech-Language Pathology*, 24(1), 97-109.
- Mayer, J., & Murray, L. (2003). Functional measures of naming in aphasia: Word retrieval in confrontation naming versus connected speech. *Aphasiology*, 17(5), 481-497.
- McKee, G., Malvern, D., & Richards, B. (2000). Measuring vocabulary diversity using dedicated software. *Digital Scholarship in the Humanities*, 15(3), 323-338. doi:10.1093/llc/15.3.323
- McNeil, M. R., Doyle, P. J., Fossett, T. R. D., Park, G. H., & Goda, A. J. (2001). Reliability and concurrent validity of the information unit scoring metric for the story retelling procedure. *Aphasiology*, 15(10-11), 991-1006. doi:10.1080/02687040143000348
- Moskowitz, M. A., Lo, E. H., & Iadecola, C. (2010). The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67(2), 181-198.
- Moulton, E., Amor-Sahli, M., Perlberg, V., Pires, C., Crozier, S., Galanaud, D., . . . Samson, Y. (2015). Axial diffusivity of the corona radiata at 24 hours post-stroke: a new biomarker for motor and global outcome. *PLoS One*, 10(11), e0142910.
- Moulton, E., Magno, S., Valabregue, R., Amor-Sahli, M., Pires, C., Lehericy, S., . . . Rosso, C. (2019). Acute diffusivity biomarkers for prediction of motor and language outcome in mild-to-severe stroke patients. *Stroke*, 50(8), 2050-2056.
- Moura, L. M., Luccas, R., Paiva, J. P. d., Amaro Jr, E., Leemans, A., Leite, C. d. C., . . . Conforto, A. B. (2019). Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: a narrative review. *Frontiers in neurology*, 10, 445.

- Neil, J. J. (2008). Diffusion imaging concepts for clinicians. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 27(1), 1-7.
- Nespoulous, J.-L., Lecours, A. R., Lafond, D., Lemay, A., Puel, M., Joanette, Y., . . . Rascol, A. (1992). Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie (MT86). *Isbergues, France: L'Ortho-Edition*.
- Nicholas, L. E., & Brookshire, R. H. (1993). A system for quantifying the informativeness and efficiency of the connected speech of adults with aphasia. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 36(null), 338.
- Nicholas, L. E., & Brookshire, R. H. (1995). Presence, completeness, and accuracy of main concepts in the connected speech of non-brain-damaged adults and adults with aphasia. *Journal of speech, language, and hearing research*, 38(1), 145-156.
- Nogles, T. E., & Galuska, M. A. (2023). Middle cerebral artery stroke. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Osa García, A., Brambati, S. M., Brisebois, A., Désilets-Barnabé, M., Houzé, B., Bedetti, C., . . . Marcotte, K. (2020). Predicting Early Post-stroke Aphasia Outcome From Initial Aphasia Severity. *Frontiers in neurology*, 11, 120.
- Osa García, A., Brambati, S. M., Desautels, A., & Marcotte, K. (2022). Timing stroke: A review on stroke pathophysiology and its influence over time on diffusion measures. *Journal of the neurological sciences*, 120377.
- Pashek, G. V., & Tompkins, C. A. (2002). Context and word class influences on lexical retrieval in aphasia. *Aphasiology*, 16(3), 261-286. doi:10.1080/02687040143000573

- Paul, T., Cieslak, M., Hensel, L., Wiemer, V. M., Grefkes, C., Grafton, S. T., . . . Volz, L. J. (2022). FV 17 Wallerian degeneration of descending fiber tracts explains motor impairment after stroke. *Clinical Neurophysiology*, *137*, e9-e10.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.01.024>
- Peach, R. K., & Reuter, K. A. (2010). A discourse-based approach to semantic feature analysis for the treatment of aphasic word retrieval failures. *Aphasiology*, *24*(9), 971-990.
- Pinter, D., Gattringer, T., Fandler-Höfler, S., Kneihsl, M., Eppinger, S., Deutschmann, H., . . . Enzinger, C. (2020). Early Progressive Changes in White Matter Integrity Are Associated with Stroke Recovery. *Translational Stroke Research*, *11*(6), 1264-1272.
doi:10.1007/s12975-020-00797-x
- Pompon, R. H., Fassbinder, W., McNeil, M., Yoo, H., Kim, H., Zimmerman, R., . . . Dickey, M. (2022). Associations among depression, demographic variables, and language impairments in chronic post-stroke aphasia. *Journal of communication disorders*, *100*, 106266.
- Pritchard, M., Hilari, K., Cocks, N., & Dipper, L. (2017). Reviewing the quality of discourse information measures in aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *52*(6), 689-732.
- Ransom, B. R., & Baltan, S. B. (2009). Axons get excited to death. *Annals of Neurology*, *65*(2), 120.
- Ranzenberger, L. R., & Snyder, T. (2019). Diffusion tensor imaging. *StatPearls Publishing*.
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, *61*(4), 1402-1418.

- Richardson, J. D., Hudspeth Dalton, S. G., Fromm, D., Forbes, M., Holland, A., & MacWhinney, B. (2018). The relationship between confrontation naming and story gist production in aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology, 27*(15), 406-422.
- Schaechter, J. D., Fricker, Z. P., Perdue, K. L., Helmer, K. G., Vangel, M. G., Greve, D. N., & Makris, N. (2009). Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human brain mapping, 30*(11), 3461-3474.
- Schilling, K., Gao, Y., Janve, V., Stepniewska, I., Landman, B. A., & Anderson, A. W. (2017). Can increased spatial resolution solve the crossing fiber problem for diffusion MRI? *NMR in Biomedicine, 30*(12), e3787.
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. R. (2000). Aging and Word-Finding: A Comparison of Spontaneous and Constrained Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*(6), 479-493. doi:10.1016/S0887-6177(99)00039-6
- Shaheen, H. A., Sayed, S. S., Magdy, M. M., Saad, M. A., Magdy, A. M., & Daker, L. I. (2022). Prediction of motor recovery after ischemic stroke: Clinical and diffusion tensor imaging study. *Journal of Clinical Neuroscience, 96*, 68-73.
- Shewan, C. M. (1988). The Shewan Spontaneous Language Analysis (SSLA) system for aphasic adults: Description, reliability, and validity. *Journal of communication disorders, 21*(2), 103-138.
- Sloetjes, H., & Wittenburg, P. (2008). *Annotation by category-ELAN and ISO DCR*. Paper presented at the 6th international Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2008).

- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*, 7, 31.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436.
- Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26(1), 132-140.
- Sotak, C. H. (2002). The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury—a review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 15(7-8), 561-569.
- Stroke. (2024). *Health : Conditions and Diseases*. Retrieved from <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/stroke>
- Sul, B., Lee, K. B., Hong, B. Y., Kim, J. S., Kim, J., Hwang, W. S., & Lim, S. H. (2019). Association of Lesion Location With Long-Term Recovery in Post-stroke Aphasia and Language Deficits. *Frontiers in neurology*, 10.
- Tekkök, S. B., & Goldberg, M. P. (2001). Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *Journal of Neuroscience*, 21(12), 4237-4248.
- Theaud, G., Houde, J.-C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2020). TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroimage*, 218, 116889.

- Theaud, G., Houde, J., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2019). TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *bioRxiv*, 631952.
- 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.
- Thomalla, G., Glauche, V., Weiller, C., & Röther, J. (2005). Time course of wallerian degeneration after ischemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(2), 266-268. doi:10.1136/jnnp.2004.046375
- Tournier, J.-D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., . . . Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*, 202, 116137.
- Turken, U., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., & Gabrieli, J. D. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*, 42(2), 1032-1044.
- Umarova, R. M., Beume, L., Reisert, M., Kaller, C. P., Klöppel, S., Mader, I., . . . Weiller, C. (2017). Distinct white matter alterations following severe stroke: Longitudinal DTI study in neglect. *Neurology*, 88(16), 1546-1555. doi:10.1212/wnl.0000000000003843
- van der Zijden, J. P., van der Toorn, A., van der Marel, K., & Dijkhuizen, R. M. (2008). Longitudinal in vivo MRI of alterations in perilesional tissue after transient ischemic stroke in rats. *Experimental Neurology*, 212(1), 207-212. doi:10.1016/j.expneurol.2008.03.027

- Wang, S. S.-H., Shultz, J. R., Burish, M. J., Harrison, K. H., Hof, P. R., Towns, L. C., . . . Wyatt, K. D. (2008). Functional trade-offs in white matter axonal scaling. *Journal of neuroscience*, *28*(15), 4047-4056.
- Wang, Y., Liu, G., Hong, D., Chen, F., Ji, X., & Cao, G. (2016). White matter injury in ischemic stroke. *Progress in neurobiology*, *141*, 45-60.
- Werring, D. J., Toosy, A. T., Clark, C. A., Parker, G. J., Barker, G. J., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2000). Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(2), 269-272.
- Wilson, S. M., Eriksson, D. K., Schneck, S. M., & Lucanie, J. M. (2018). A quick aphasia battery for efficient, reliable, and multidimensional assessment of language function. *PLoS one*, *13*(2), e0192773.

Annexe

Picture description of the Western Aphasia Battery Picnic scene: Reference data for the French-Canadian population

Reference : Boucher, J., Brisebois, A., Slegers, A., Courson, M., Désilets-Barnabé, M., Chouinard, A. M., ... & Brambati, S. M. (2022). Picture description of the Western Aphasia Battery picnic scene: Reference data for the French Canadian population. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 31(1), 257-270.

Johémie Boucher^{a,b} and Amélie Brisebois^{c,d*}*

Antoine Slegers^{a,b}, Melody Courson^b, Marianne Désilets-Barnabé^{c,d}, Anne-Marie Chouinard^{c,d}, Véronika Gbeglo^{a,b}, Karine Marcotte^{c,d} and Simona Maria Brambati^{a,b}

^aDépartement de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

^bCentre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

^cÉcole d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

^dCentre de recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal), Montréal, Québec, Canada.

**Equal status of first author*

Corresponding author:

Simona Maria Brambati

Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)

CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

4565 Queen-Mary, Montréal, QC, H3W 1W5, Canada

simona.maria.brambati@umontreal.ca

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Abstract

Purpose: The main aim of the current study is to provide French-Canadian reference data for quantitative measures extracted from connected speech samples elicited by the Western Aphasia Battery-Revised (WAB-R) Picnic scene, a discourse task frequently used in clinical assessment of acquired language disorders.

Method: Our sample consisted of 62 healthy French-Canadian adults divided in two age groups: a 50 to 69 y.o. group and a 70 - 90 y.o. group.

Results: High inter-rater reliability scores were obtained for most of the variables. Most connected speech variables did not demonstrate an age effect. However, the 70 - 90 y.o. group produced more repetitions than the 50 to 69 y.o. group and displayed reduced communication efficiency (number of information content units per minute).

Conclusions: These findings contribute to building a reference dataset to analyze descriptive discourse production in clinical settings.

Keywords: connected speech, descriptive discourse, norms, aphasia, acquired language impairment, reference data

Introduction

Connected speech analyses assess multiple language domains and offer a relatively ecological evaluation of language in individuals with acquired language impairment. Connected speech refers to “spoken language when analyzed as a continuous sequence, as in normal utterances and conversations” (Crystal, 2008). Current research emphasizes the importance of assessing and treating language impairments beyond the single-word level and increasingly relies on discourse tasks to assess language production (Bryant, Ferguson, & Spencer, 2016). In fact, performance on speech-eliciting tasks may more accurately predict the difficulties experienced by people with language impairments such as aphasia in everyday communication contexts than scores on single-word production tasks (Bryant et al., 2016; Herbert, Hickin, Howard, Osborne, & Best, 2008). Moreover, a fine-grained analysis of connected speech can help provide valuable information about expressive language impairment and guide specific interventions (Boyle, 2020; Bryant et al., 2016).

Several tasks can be used to elicit connected speech samples. These include structured or semi-structured interviews (Glosser & Deser, 1992; Mackenzie, 2000), story-retelling procedures (Doyle et al., 2000; McNeil, Doyle, Fossett, Park, & Goda, 2001), and picture description tasks (Brookshire & Nicholas, 1994; Capilouto, Wright, & McComas Maddy, 2016; Kavé, Samuel-Enoch, & Adiv, 2009; Le Dorze & Bédard, 1998). Length and content of productions can vary significantly depending on the nature of the connected speech eliciting task (Bryant et al., 2016; Stark, 2019). Whilst thorough clinical assessment should include various discourse types (Boyle, 2020), picture descriptions are among the most widely used tasks in clinical settings. Also, while different tasks bear variations in discourse variables (Stark, 2019), data collected with structured tasks such as picture descriptions can predict performance in unstructured speech-elicited tasks (e.g., interviews), notably

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

regarding the number of words and correct information units produced (Doyle, Goda, & Spencer, 1995). Picture descriptions consist in the detailed description of a standardized pictorial stimulus representing a complex scene. Compared to other tasks, picture descriptions present the advantage of providing a relatively constrained discourse sample with expected topics (Chenery & Murdoch, 1994) which allows a standardized approach to studying language production in context and facilitates performance comparison over time and across different groups.

Most speech-language pathologists working with patients with acquired neurogenic disorders evaluate connected speech at least at some point during their language assessment (Boyle, 2014; Bryant et al., 2016). In current clinical practices, picture description tasks are usually administered as part of larger language batteries such as the Western Aphasia Battery (WAB-R; Kertesz, 2006), the Boston Diagnostic Aphasia Examination (Goodglass, Kaplan, & Barresi, 2000), the Quick Aphasia Battery (Wilson, Eriksson, Schneck, & Lucanie, 2018), or, in French, the Montréal-Toulouse Language Battery (Nespoulous et al., 1992). These batteries generally offer qualitative grids to score connected speech. For instance, in the WAB-R, the spontaneous speech subtest qualitatively rates both the fluency (i.e., verbal productivity) and information content in structured interview and picture description contexts, on two eleven-point scales. In their Quick Aphasia Battery (QAB), Wilson et al. (2018) propose to rate connected speech elicited by an interview using a scale ranging from *severe to not present or within normal range* on various measures (i.e., length and complexity of utterances, speech rate, agrammatism, paragrammatism, anomia, empty speech, semantic and phonemic paraphasias, and neologisms). However, while most of these batteries can provide a quick and global approximation of the severity of language deficits, a major drawback of qualitative scoring grids is that they do not precisely and objectively describe

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

the connected speech performance. Semi-automatic speech analysis software such as Computerized Language ANalysis (CLAN; MacWhinney, 2000) allow researchers to measure quantitative variables of connected speech production more easily.

In general, quantitative analysis of connected speech samples can inform us about the micro- and macrostructural elements of discourse production (e.g., Armstrong, 2000). Microstructural (“microlinguistic” or within-utterance) variables include lexical and grammatical variables, while macrostructural (“macrolinguistic” or between-utterance) variables include discourse-level processing (e.g., informativeness). While interactions between the micro- and macrostructural levels (Sherratt, 2007) are inherent to connected speech production, they are not in the main scope of interest of this study and the next paragraphs will present the microstructural and macrostructural elements of discourse separately.

Several microstructural variables, such as overall verbal productivity (i.e., word quantity), utterance length, speech rate, syntactic complexity (e.g., mean number of verbs per utterance), lexical selection (e.g., open-to-closed-class words ratio, noun-to-verb ratio), lexical diversity (e.g., Moving Average Type-Token Ratio, *Voc-D*), speech errors, and disruptions to fluency (e.g., repetitions and self-corrections) can be extracted using the CLAN software (MacWhinney, 2000). Research focusing on these measures in various languages reveals significant impairments in connected speech of people with acquired language disorders relative to neurologically healthy older adults (e.g., Andretta, Cantagallo, & Marini, 2012; Behrns, Wengelin, Broberg, & Hartelius, 2009; Boucher et al., 2020; Fergadiotis & Wright, 2016; Jaecks, Hielscher-Fastabend, & Stenneken, 2012; Marini, Caltagirone, Pasqualetti, & Carlomagno, 2007; Pashek & Tompkins, 2002; Shewan, 1988). Such detailed linguistic analyses are critical when assessing the language performance,

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

especially among people with mild deficits, that are usually highly functional in everyday communication (Kong, 2011).

Together with microstructural variables, assessing the performance of people with acquired language disorders on macrostructural measures such as informativeness is also crucial because information content of language is closely tied to communication needs (Pritchard, Hilari, Cocks, & Dipper, 2017). Indeed, these measures seize the ability, or lack thereof, to convey relevant information (Armstrong, 2000). In a picture description task, informativeness can be quantified using a checklist of key elements (e.g., objects, people, places, actions), or *information content units*, represented in the pictorial stimulus (Ahmed, Haigh, de Jager, & Garrard, 2013). It has been demonstrated that people with aphasia convey less relevant information in speech production tasks when compared with non-brain damaged controls (e.g., Boyle, 2014; Gordon, 2008; Nicholas & Brookshire, 1995) and display reduced communication efficiency, i.e. the rate at which the relevant information is conveyed (content units/duration; e.g., Gordon, 2008; Kavé & Goral, 2017; Shewan, 1988). However, conflicting evidence have emerged concerning the impact of healthy aging on connected speech production. In fact, while previous research suggests that most healthy adults have well-preserved language production abilities after 50 y.o. (Boone, Bayles, & Koopmann, 1982; Ryan, Hutchinson, & Hull, 1980), some subtle changes are expected to occur across the adult lifespan (e.g., Capilouto et al., 2016; Kavé & Goral, 2017; Le Dorze & Bédard, 1998). These changes could be reflected in connected speech, which supports the development of reference data for specific age ranges. For instance, existing literature indicates that lexical diversity remains stable through time (Fergadiotis, Wright, & Capilouto, 2011) whereas communication efficiency (Arbuckle, Nohara-LeClair, & Pushkar, 2000; Bortfeld, Leon, Bloom, Schober, & Brennan, 2001; Mackenzie, 2000) and the proportion of

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

main events (Capilouto et al., 2016) be influenced by some changes associated with healthy aging.

(Boone et al., 1982; Ryan et al., 1980)(Boone et al., 1982; Ryan et al., 1980)(Boone et al., 1982; Ryan et al., 1980)Additionally, one of the most reported language changes associated with aging is word finding difficulty (Abrams & Farrell, 2011). A common explanation would be supported by the transmission defect hypothesis (Burke, MacKay, Worthley, & Wade, 1991; Le Dorze & Bédard, 1998; Spieler & Griffin, 2006; Thornton & Light, 2006). According to this hypothesis, aging weakens the connection between a word's semantic (i.e., meaning of a word) and phonological (i.e., sound or appearance of a word) forms, causing some word production failures. However, the criteria for determining when word-findings difficulties become pathological remains unclear. Some connected speech analyses may offer a solution as they could be sensitive enough to detect subtle changes associated with mild language impairments (Taler & Phillips, 2008).

For pathological language behavior to be properly understood, it is fundamental to also document normal language production (Sherratt, 2007). Thus, it is crucial to collect reliable quantitative reference data from healthy controls for the various features extracted from connected speech samples. For instance, *AphasiaBank*, a shared database of language samples, provides powerful tools to analyze discourse samples (MacWhinney, Fromm, Forbes, & Holland, 2011) and has yield important work, i.e. at least 45 published papers on both pathological and healthy components of connected speech (MacWhinney & Fromm, 2016). These findings support again the relevance of collecting reference data in healthy adults, which are the backbone of standardized clinical assessment. Interestingly, *AphasiaBank* includes connected speech samples in many languages including a small European French dataset. However, no such data are available in French-Canadian. Even if

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

the present study does not currently contribute to AphasiaBank, this database demonstrates the importance of collecting culturally sound reference and normative data. Despite widespread use and clinical utility of connected speech production tasks in clinical settings, current valid tools for discourse assessment in French-Canadian remain scarce and somewhat outdated (Bryant, Spencer, & Ferguson, 2017). To our knowledge, only two validated tasks exist. The Montreal-Toulouse Language Battery (Nespoulous et al., 1992) offers a quantitative scoring grid that has been validated in French and consists of a check list of information content units (Béland, Lecours, Giroux, & Bois, 1993). Also, the *Protocole Montréal d'Évaluation de la Communication* includes a grid to score conversational speech (Joanette, Ska, & Côté, 2004). Sound discourse assessment should be supported by culturally relevant reference data to support clinical advances for the French-Canadian communities. The lack of standardized tools in French-Canadian means that the interpretation of picture description productions is largely based on the clinical judgment of SLPs and neuropsychologists because it is presently based on subjective and often qualitative criteria (Garcia, Paradis, Sénécal, & Laroche, 2006), which may introduce biases in longitudinal evaluations of language. Obviously, reference data in connected speech is language dependant, i.e., a French-Canadian sample cannot be compared to data in another language. Also, as highlighted by previous normalization in French-Canadian such as with the Pyramid and Palm Trees Test (Callahan et al., 2010), it is crucial to establish normative data adapted to the cultural and linguistic reality of the target population.

Thus, the first aim of the present study is to provide reference data, including coding reliability measures, for quantitative micro- (i.e., duration, total number of words, mean length of utterance, speech rate, syntactic complexity, speech errors, lexical selection, and lexical diversity) and macrostructural (i.e., informativeness and communication efficiency)

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

measures extracted from connected speech samples elicited by the Picnic scene picture description task in a group of healthy adults between 50 and 90 years old. Linguistic measures that are relevant in the context of language evaluation in acquired language disorders were derived from existing literature. This specific age range was chosen considering that aphasia's prevalence is highly related to age (Engelter et al., 2006; Grossman, 2010). Recent clinical guidelines (S. J. Wallace et al., 2019) recommend using the Western Aphasia Battery-Revised (WAB-R), which includes the Picnic scene picture description task, for the measurement of aphasia outcome. As opposed to story-retelling tasks and interviews, static picture description tasks provide patients with visual support which can help reduce memory load for people with severe memory deficits. Moreover, the WAB Picnic scene is useful because the key vocabulary used to describe the stimulus is believed to be acquired early in life, hence familiar to most speakers (Giles, Patterson, & Hodges, 1996).

The second aim is to determine whether there are differences between a 40 - 69 y.o. group and a 70 - 90 y.o. group in connected speech production. These age categories were determined in line with those of Capilouto et al. (2016). Considering the task and variables studied, it is expected that some subtle differences might appear between the groups. There should be no differences in content related variables (e.g., content units, lexical diversity) across groups (Fergadiotis et al., 2011). However, in line with the transmission defection hypothesis, age should likely affect time-dependent variable such as communication efficiency (e.g., Capilouto et al., 2016).

Method

Participants

A total of 62 native French-Canadian speakers, 40 women; mean age: 70.95 ± 9.43 years; mean education: 15.56 ± 4.05 years were recruited through the participants' bank of the *Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (CRIUGM), which includes approximately 1000 adults of various ages recruited on a voluntary basis (e.g., using posters, social media, or in-person recruitment). Before they could register in the participants' bank, participants had to read the consent form available on the CRIUGM website and answer a short registration form including sociodemographic information (more information regarding the participants' bank is available online : <http://www.criugm.qc.ca/en/participate.html>). Participants from the bank who met the inclusion and exclusion criteria for the present study were first selected by the bank administrator. Inclusion criteria for the present study included being at least 40 years old and being fluent in French-Canadian. All participants were recruited in the Montreal (Quebec) area. Exclusion criteria included severe mental illness, acquired or developmental language impairments, neurological impairments (including neurocognitive disorders), traumatic brain injury, and self-reported uncorrected visual or auditive deficits. The selected participants were then contacted by a research assistant and asked whether they wanted to participate in a study aiming to collect normative data regarding language production in healthy older adults. These participants were included as healthy controls in larger projects directed by K.M and S.M.B. Forty-two out of the 62 participants were recruited for a project which sought to establish normative data for picture description tasks and had been approved by the ethical committee as a multicentric project at *Comité d'éthique de la recherche* —

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Vieillesse et neuroimagerie du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CER VN 17-18-12). The 20 remaining participants were recruited in a project which sought to investigate longitudinal changes in post-stroke aphasia (Boucher et al., 2020; Brisebois et al., 2020; Osa García et al., 2020). This project was approved by the ethical committee as a multicentric project at *Centre de recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal* (Project #MP-32-2018-1478). Written informed consent was obtained from all participants for the two projects.

Participants were divided into two age groups such as in Capilouto et al. (2016), who had formed a middle-aged (40 - 69) and an older-aged (70-89) group. In the present study, the two groups were divided as follow: a 50 - 69 y.o. group ($n = 28$), 18 women; mean age: 62.4 ± 5.7 years; mean education: 15.36 ± 2.9 years, and a 70 - 90 y.o. group ($n = 34$), 22 women; mean age 78.00 ± 4.97 years, mean education 15.74 ± 4.83 years. No significant differences were found between the groups for education, $t(60) = -0.363$, $p = .718$. Sociodemographic data are reported in Table 1 and individual sociodemographic variables of all participants are reported in Appendix 1. All participants answered a questionnaire about their health, including questions about their sight and hearing, medication, the possibility of having any mental or neurological illness, and any other health problem. To identify potential language impairments, the participants also completed at least one confrontation naming task that has been validated in French (DO80: $n = 35$; 30-item Boston Naming Test: $n = 40$; 60-item Boston Naming Test: $n = 16$) and a semantic association task (Pyramids and Palm Trees Test). All participants performed within normal range on these tasks, according to published norms (PPTT : Callahan et al., 2010; DO-80 : Deloche & Hannequin, 2007; BNT-60 :

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Roberts & Doucet, 2011; BNT- 30 : Slegers et al., 2018). Means and standard deviations for confrontation naming and Pyramids and Palm Trees tests are presented in Appendix 2.

Table 1
Sociodemographic variables of group participants

	50 - 69 y.o. group	70 - 90 y.o. group	Difference test
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Male (Female)	10 (18)	12 (22)	
Age (years)	62.39 (5.67)	78.00 (4.97)	t (60) = -11.54, p<0.001
Education (years)	15.36 (2.93)	15.74 (4.83)	t (60) = -0.363, p = .718

Procedure

All participants completed various language tasks, including the Picnic scene picture description task from the WAB-R. Testing took place at the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal* and lasted approximately one hour, during which the participant was seated and alone with the examiner. For 42 out of the 62 participants, connected speech audio samples were recorded using a Sony IC recorder icd-px312. For the remaining participants, 20 out of the 62, the picture description samples were filmed using Sony HDR-PJ540 camera (9.2 mega pixels). Before the picture description task, the instruction given to the participants was to describe everything they saw happening in the picture, using complete sentences (« *Décrivez en détail tout ce qui se passe sur cette image en utilisant des phrases complètes* »). If the participants remained silent for more than ten seconds, they were prompted one time by the examiner with the following sentence: « Is there something you would like to add ? » (« *Avez-vous quelque chose à ajouter ?* »).

Transcriptions

For 42 out of the 62 participants, audio recordings were transcribed by the first author, a Ph.D. student in neuropsychology (J.B.), and a research assistant (V.G.) using the CLAN program (MacWhinney, 2000). As for the other 20 participants (out of 62), videos of each connected speech sample were first transcribed in ELAN (Sloetjes & Wittenburg, 2008) and imported in the CLAN software (MacWhinney, 2000) by the other first author (A.B.), who is an experienced speech and language pathologist and Ph.D. student, and students in speech-language pathology (M.D.-B. and A.-M.C.). For all samples, A.B. and J.B. trained the transcribers, transcription and utterance segmentation was made using CHAT conventions (MacWhinney, 2000), with additional guidance from french users of the program (Colin & Le Meur, 2016).

Connected Speech Measures

Various measures were extracted and analyzed. These include measures of overall verbal productivity (duration, total number of words), mean length of utterance, speech rate (words per minute), syntactic complexity (verbs/utterance), speech errors (repetitions, self-corrections, and word errors), lexical selection (open-to-closed class ratio and noun-to-verb ratio), lexical diversity (VOC-D measure), informativeness (information content units), and communication efficiency (information units/duration, information units/total number of words, and information units/total number of utterances).

Microstructural variables

All microstructural variables were extracted using the EVAL program in CLAN (MacWhinney, 2000) for each speech sample. Utterances segmentation, transcription,

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

scoring for utterances and lexical errors was conducted following the CHAT manual guidelines (MacWhinney, 2000) with additional guidance of French users (Colin & Le Meur, 2016). Productivity measures extracted were duration of the sample, total utterances, mean length of utterance (in words), types (number of different words), tokens (total number of words), and number of words per minute. Grammatical and syntactic complexity were measured with number of verbs per utterance, noun to verb ratio, open class word to closed class word ratio. Dysfluencies were also computed: a self-correction is counted by the CLAN program every time a modification is made to one or more previous words (Schmitter-Edgecombe, Vesneski, & Jones, 2000; e.g., "*elle a **bloqué bouché** [le renvoi d'eau]*" ; she **blocked clogged** [the backwater])) and a repetition is counted by the CLAN program every time a word is inappropriately uttered more than one time (e.g., "*c'est **le le le** ballon*"; it is **the the the** ball). Lexical diversity was estimated using the *Voc-D* program in CLAN. It provides a measure of lexical diversity that is considered more robust to differences in sample length than the Token Type Ratio (TTR) (Capilouto et al., 2016). Essentially, this measure is calculated by comparing randomly sampled data from the transcript to a mathematical model representing how TTR varies with token size (cf., McKee, Malvern, & Richards, 2000 for a detailed description).

Macrostructural variables

Information Content Units (ICUs), prespecified units of accurate and relevant information conveyed by the speaker (Cooper, 1990), were also computed. ICUs were calculated by two teams of two independent examiners (J.B. and M.C, and A.B. and M.D.-B.), using a list of 30 predefined ICUs, separated in places (e.g., at the beach), people (e.g.,

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

the mother), objects (e.g., a kite), and actions (e.g., pouring [a drink]) adapted from Jensen, Chenery, and Copland (2006). The list of chosen ICUs is presented in Table 2. Examiners were all trained by J.B. and A.B. using the methods described in Jensen, Chenery, and Copland (2006). Communication efficiency was also calculated as ICUs/duration (mean number of ICU conveyed per second), ICUs/token (number of ICUs divided by total number of words), and ICUs/utterance (mean number of ICUs produced per utterance).

Table 2

List of 30 Information Content Units (ICUs) adapted from Jensen, Chenery and Copland (2006)

Key category	Semantic Units	Frequency (%)
Subjects	<i>Père / homme</i> (man 1 reading)	100.00
	<i>Pêcheur / homme</i> (man 2 fishing)	96.77
	<i>Mère / femme / dame</i> (woman pouring drink)	100.00
	<i>Garçon / enfant</i> (boy / child flying kite)	100.00
	<i>Fillette / enfant / sœur</i> (girl / child / sister playing in sand)	96.72
	<i>Gens sur le bateau</i> (people sailing)	46.30
	<i>Chien</i> (dog)	91.94
Places	<i>lac / eau / rivière</i> (in the water / on the water's edge)	85.00
	<i>plage / sable / grève / terre / rivage / berge</i> (on the beach)	87.10
	<i>couverture / nappe / tapis</i> (blanket / tablecloth / mat)	61.40
	<i>maison / chalet</i> (house)	93.44
	<i>quai</i> (on the jetty)	53.57
Objects	<i>Cerf-volant</i> (kite)	96.77
	<i>Livre / volume</i> (book)	28.85
	<i>Voiture / auto</i> (car)	78.69
	<i>Bateau / voilier</i> (boat / sailing ship)	90.16
	<i>Drapeau</i> (flag)	66.67
	<i>Radio</i>	75.41
	<i>Sandales / chaussures / souliers</i> (shoes)	67.24

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Key category	Semantic Units	Frequency (%)
	<i>Arbre</i> (tree)	73.77
	<i>Poisson / prise</i> (fish, catch)	72.88
	<i>Boisson / bouteille / vin / verre / bière / quelque chose à boire / liqueur / de l'eau / "drink" / alcool / (servir) à boire</i> (drink)	91.53
	<i>Château de sable</i> (sandcastle)	89.66
Actions	<i>Lire</i> (un livre) / <i>faire la lecture</i> (man reading)	96.77
	<i>Pêcher / attraper / prendre</i> (un poisson) (man fishing)	93.44
	<i>Verser / servir / vider</i> (un verre de vin) / <i>mettre de l'eau</i> (girl pouring / having a drink)	90.32
	<i>Jouer au / s'amuser avec / faire du / tenir un</i> (cerf-volant) / (Le cerf-volant) vole / <i>courir</i> (garçon) (boy flying a kite)	93.44
	<i>Jouer / Construire / faire / fabriquer</i> (un château de sable) (child playing on the beach)	95
	<i>Faire un pique-nique</i> (couple having a picnic)	91.38
	<i>Courir</i> (chien) / <i>suivre / accompagner</i> (dog following the boy)	72.13

Data analysis

All statistical analyses were done using SPSS® v25.0 and the significance level was set at $p < .05$. Adjustment for multiple comparison was made using planned Bonferroni correction (Weisstein, 2004): we adjusted p -values for each level (microstructural and macrostructural analyses), as scores obtained by a participant within each dimension are considered interdependent.

Participant's z scores for each connected speech measure were first calculated to detect extreme scores and assumptions of normality were verified. Independent samples t -

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

tests were conducted for each micro- and macrostructural variable to evaluate age-group differences. Inter-rater coding reliability was assessed using two-way random effects intraclass correlations (ICC) with a consistency model.

Inter-rater coding reliability

All variables were tested for inter-rater coding reliability. ICUs were independently scored by four of the authors (J.B., A.B., M.C., and M.D.-B.). Two-way random effects intraclass correlations (ICC) with a consistency model (McGraw & Wong, 1996; Shrout & Fleiss, 1979) were performed on all microstructural variables to determine inter-rater coding reliability. ICC is a widely used statistical approach to assess inter-rater reliability in different fields including language tasks (Marcotte et al., 2017). A subset of 19 participants were randomly selected to perform these analyses: 11 women, mean age: 68.7 ± 9.0 years; mean education: 15.1 ± 3.1 years.

Most of the variables met the threshold of high reliability (ICC > .80; Streiner & Norman, 2008). ICCs for macrostructural measures were .997 for ICU score, .984 for ICUs per minute, .992 for ICUs per word, and .922 for ICUs per utterance. Cronbach's alpha (α) was also above .80 for all microstructural variables, except for number of word errors, that reached $\alpha = .660$. Detailed results are reported in Supplemental material (Appendix 3).

Results

Reference data

This section presents a summary of descriptive statistics for quantitative micro- and macrostructural measures extracted from the connected speech samples. Complete reference data are presented in Table 3. Mean length of utterance was 9.61 ($SD = 1.93$) words for the

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

50 - 69 y.o. group and 8.70 ($SD = 2.47$) words for the 70 - 90 y.o. group. On average, the 50 - 69 y.o. participants produced 160.91 ($SD = 40.69$) words per minute, with 2.04 ($SD = 2.10$) repetitions and 3.07 ($SD = 2.50$) self-corrections and the 70 - 90 y.o. participants produced 140.86 ($SD = 34.81$) words per minute, with 6.03 ($SD = 4.27$) repetitions and 4.06 ($SD = 2.96$) self-corrections. Mean noun to verb ratio and open to close word category ratio were respectively 6.04 ($SD = 2.77$) and 0.50 ($SD = 0.09$) for the 50 - 69 y.o. group and 6.24 ($SD = 3.87$) and 0.47 ($SD = 0.09$) for the older group. Regarding lexical diversity, mean VocD scores were 48.64 ($SD = 9.96$) and 48.64 ($SD = 12.42$) for each group. As for macrostructural measures, the 50 - 69 y.o. participants produced on average 24.86 ($SD = 3.20$) ICUs, at a mean rate of 0.37 ($SD = 0.17$) ICUs per second and 0.14 ($SD = 0.05$) ICUs per word while the 70 - 90 y.o. participants produced on average 23.12 ICUs ($SD = 4.46$) at a mean rate of 0.28 ($SD = 0.12$) ICUs per second and 0.12 ($SD = 0.04$) ICUs per word.

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Table 3
Connected speech characteristics

Variables	50 - 69 y.o. group						70 - 90 y.o. group						Paired <i>t</i> -test
	Min.	Max.	mean (SD)	median	asymetry	kurtosis	Min.	Max.	mean (SD)	median	asymetry	kurtosis	
Duration (seconds)	18	287	88.11 (59.28)	70.5	1.86	3.93	30	271	100.12 (50.14)	89.5	1.40	3.09	<i>t</i> (60) = -.86, <i>p</i> = .391
Total number of utterances	8	63	22.43 (13.65)	17.0	1.86	3.32	10	48	24.82 (10.12)	23	0.88	0.45	<i>t</i> (60) = -.79, <i>p</i> = .431
Mean lenght of utterance (words)	7.04	14.14	9.61 (1.93)	9.22	1.11	0.57	5.13	15.20	8.70 (2.47)	8.11	1.03	0.74	<i>t</i> (60) = 1.59, <i>p</i> = .117
Types (number of different words)	48	189	98.64 (36.80)	91.0	1.13	0.92	50	204	99.38 (31.76)	94	1.12	2.35	<i>t</i> (60) = -.01, <i>p</i> = .990
Tokens (total number of words)	72	572	221.04 (131.71)	176.0	1.61	2.11	68	562	224.47 (104.19)	206.5	1.32	2.62	<i>t</i> (60) = -.09, <i>p</i> = .933
Number of words per minute	78.07	246.67	160.91 (40.69)	165.76	0.12	-0.10	70.30	223.9 0	140.86 (34.81)	141.03	0.08	-0.45	<i>t</i> (60) = 2.09, <i>p</i> = .041
Number of verbs per utterance	0.18	0.87	0.50 (0.20)	0.51	0.25	-0.99	0.10	1.00	0.44 (0.23)	0.39	0.71	-0.13	<i>t</i> (60) = .97, <i>p</i> = .339
Noun to verb ratio	2.80	12.67	6.04 (2.77)	5.62	1.05	0.32	1.89	20.32	6.24 (3.87)	5.54	1.92	4.94	<i>t</i> (60) = -.233, <i>p</i> = .816
Open to close word category ratio	0.39	0.72	0.50 (0.09)	0.49	0.91	0.94	0.30	0.79	0.47 (0.09)	0.47	1.25	3.95	<i>t</i> (60) = 1.37, <i>p</i> = .175
Self-corrections	0	9	3.07 (2.50)	3.00	1.04	0.70	0	11	4.06 (2.96)	4.3	0.81	-0.32	<i>t</i> (60) = -1.40, <i>p</i> = .167

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Repetitions	0	8	2.04 (2.10)	1.00	1.63	2.08	0	14	6.03 (4.27)	5.0	0.56	-0.91	$t(60) = -4.51,$ $p < .001^{***}$
Number of word errors	0	2	0.21 (0.50)	0.00	2.38	5.42	0	2	0.41 (0.74)	0.0	1.35	0.31	$t(60) = -1.20,$ $p = .235$
VocD	28.98	68.28	48.64 (9.96)	50.07	-0.59	-0.19	30.04	79.03	48.64 (12.42)	44.38	0.52	-0.43	$t(60) = .00,$ $p = .999$
Information Content Unit (ICU)	17.00	29.00	24.86 (3.20)	25.5	-0.81	0.25	12.00	29.00	23.12 (4.46)	25.0	-1.02	0.38	$t(60) = 1.73,$ $p = .089$
ICUs/duration (ICUs per second)	0.10	0.84	0.37 (0.17)	0.33	1.02	1.41	0.11	0.62	0.28 (0.12)	0.26	1.24	2.26	$t(60) = 2.58,$ $p = .012^*$
ICUs/ token (Number of ICU per word)	0.05	0.24	0.14 (0.05)	0.14	-0.16	-0.66	0.05	0.21	0.12 (0.04)	0.12	0.30	-0.38	$t(60) = 1.74,$ $p = .086$
ICUs/utt (Number of ICU per utterance)	0.43	2.27	1.35 (0.47)	1.43	-0.15	-0.38	0.53	1.71	1.05 (0.37)	1.04	0.26	-0.93	$t(60) = 2.82,$ $p = .006^*$

Effects of age on quantitative measures of connected speech

Table 3 shows the range, mean values, and standard deviations for all connected speech variables for both groups. The results of independent samples *t*-tests between the two age groups are summarized in the next sections and detailed in Table3.

Microstructural variables

Independent samples *t*-tests revealed no significant differences between the 50 - 69 y.o. group and the 70 - 90 y.o. group for duration, $t(60) = -.86, p = .391$, total utterances, $t(60) = -.79, p = .431$, types, $t(60) = -.01, p = .990$, tokens, $t(60) = -.09, p = .933$, number of verbs per utterance, $t(60) = .97, p = .339$, noun to verb ratio, $t(60) = -.233, p = .816$, open to close category ratio, $t(60) = 1.37, p = .175$, number of word errors, $t(60) = -1.20, p = .235$, and VocD, $t(60) = .00, p = .999$, mean length of utterance, $t(60) = 1.59, p = .117$, and number of self-corrections, $t(60) = -1.40, p = .167$.

While participants the 50 - 69 y.o. group were slightly more time efficient in their speech samples, producing on average 20.05 more words per minute, $t(60) = 2.09, p = .041$, than participants in the 70 - 90 y.o. group, this result did not survive Bonferroni correction for multiple comparisons. The 70 - 90 y.o. group produced on average 3.85 more repetitions, $t(60) = -4.51, p < .001$, than the 50 - 69 y.o. group and after adjusting for multiple comparison using Bonferroni correction this group difference remained significant ($p < .001$).

Macrostructural variables

The analyses revealed no significant differences between the groups for total ICUs

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

and ICUs per words. Significant differences were found for number of ICUs per second and number of ICUs per utterance - in both cases, the 50 - 69 y.o. group results showed more communication efficiency when transmitting information than the 70 - 90 y.o. group. More precisely, they show a mean advantage of 0.09 ICU per second, $t(60) = 2.58, p = .012$, and a mean advantage of 0.30 ICU per utterance, $t(60) = 2.82, p = .006$, compared to the 70 - 90 y.o. group, both significant after Bonferroni correction ($p = .048; p = .024$).

Discussion

In the present study, we present reference data for a picture description task for healthy older French-Canadian speakers between 50 and 90 years old on an array of micro- and macrostructural measures that are relevant for aphasia assessment, demonstrate their reliability, and highlight the effects of healthy aging on connected speech production.

Previous literature had suggested that connected speech of people with acquired language disorders is characterized by significant impairments in various language domains, in comparison with healthy older adults (e.g., Andreetta et al., 2012; Behrns et al., 2009; Fergadiotis & Wright, 2016; Jaecks et al., 2012; Marini et al., 2007; Pashek & Tompkins, 2002; Shewan, 1988). That being said, in current clinical practice, because of time constraints, assessment of connected speech production is mainly based on qualitative rating scales (Bryant et al., 2017). The use of semi-automatic programs such as CLAN allows researchers to extract quantitative measures of connected speech production more easily, but the lack of reference data for healthy older adults is a major limitation that prevents from conducting this in-depth evaluation in clinical settings. It is accepted that some subtle changes in connected speech production occur during healthy aging (Capilouto et al., 2016;

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Kavé & Goral, 2017; Le Dorze & Bédard, 1998), but normal intraindividual fluctuations of language performance also exist (G. L. Wallace, 1999). This should be considered when assessing language in clinical populations (Sherratt, 2007). Our first aim precisely addresses to this issue. Indeed, we presented reference data of quantitative micro- and macrostructural variables for a widely used elicitation task (i.e., the WAB-R Picnic scene) in a group of healthy French-Canadian speakers between 50 and 90 years old. The psychometric properties of quantitative connected speech measures was also assessed, which is crucial in order to legitimate their use with healthy subjects as well as with clinical populations (Stark & Fukuyama, 2021). Very high inter-rater reliability scores, namely for all the variables that differentiated the 50 - 69 y.o. group from the 70 - 90 y.o. group, constitute a strength of this study. Capilouto et al. (2016) also documented such results, based on the analysis of 10% of all the transcriptions, whereas the present study presents IRR for 31% of the transcripts (19 out of 62). Indeed, disruptions of fluency (repetitions), number of words per minute, and ICUs per second all obtained high reliability scores. ICUs also obtained very high IRR scores, which supports its value in quantifying semantic content in production of descriptive discourse. In other studies, similar variables assessing informativeness yielded very good reliability scores (e.g., Correct Information Units developed by Nicholas & Brookshire, 1993). However, to our knowledge, ICUs for the WAB-R Picnic scene stimulus had not been tested for inter-judge reliability.

The second aim was to determine whether there are differences between the 50 - 69 y.o. group and the 70 - 90 y.o. group in connected speech production. The few significant effects of age found in the present study are consistent with available literature studying connected speech production in various languages and showing that healthy aging can be

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

accompanied by slight changes in language production, mainly resulting from an increase in lexical-retrieval difficulties (e.g., Capilouto et al., 2016; Kavé & Goral, 2017). These subtle changes might be explained by word finding difficulties associated with normal aging, which are most commonly explained by the transmission defect hypothesis (Burke et al., 1991). In the present study, the 70 - 90 y.o. group produced significantly more repetitions than the 50 - 69 y.o. group. These disruptions to fluency are generally considered evidence for word-finding difficulties (Kavé & Goral, 2017). Importantly, the older group's tendency to repeat the same words is compatible with the hypothesis of word-finding difficulties originating from a "transmission defect" (Burke et al., 1991), according to which aging weakens the connection between semantic and phonological nodes. Older adults, who experience more difficulty in retrieving new words, may then more readily re-use the words that have been recently activated, hence the repetitions.

As for the reduction of communication efficiency found in the older-aged group, it is consistent with prior evidence suggesting that healthy older adults usually take more time to convey the same amount of information in connected speech production tasks (Arbuckle et al., 2000; Capilouto et al., 2016; Le Dorze & Bédard, 1998). However, it remains unclear as to whether this results from an increase in lexical retrieval difficulties (Le Dorze & Bédard, 1998) or from other age-related factors that may not be specific to language, such as general cognitive slowing or inhibition difficulties. For instance, Le Dorze and Bédard (1998) identified word-finding comments, or "tip-of-the tongue moments", in the picture descriptions of older subjects, which may have in some cases resulted in a reduction of communication efficiency. Moreover, in that same study, older adults produced as many content units (i.e., their speech was as informative) but more repetitions than younger adults.

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Thus, in the present study, older adults in the 70 - 90 y.o. group are less efficient in their overall content production than adults in the 50 - 69 y.o. group. In contrast, the reduction of communication efficiency could be explained by a general decline in the ability to inhibit irrelevant information, which results in an increase of off-topic speech with advancing age (Arbuckle et al., 2000). Interestingly, this explanation accounts for the discrepancies between tasks, i.e., the age-related decline in communication efficiency is generally more subtle in constrained tasks (e.g., picture descriptions) than in less structured tasks such as interviews (Arbuckle et al., 2000; Bortfeld et al., 2001; Mackenzie, 2000). Indeed, the latter may offer more opportunities for off-topic speech for older adults (James, Burke, Austin, & Hulme, 1998).

This study has a few limitations, which should be acknowledged. First, the sample was relatively small and had an overrepresentation of women (65% of the sample). Namely, the sample of the normative study for the pyramids and palm trees test in the Quebec-French population (Callahan et al., 2010) includes 64% of women. Also, inter-rater reliability for number of word errors (e.g., phonological and semantic errors, neologisms; see MacWhinney, 2017) was below expectations. When compared to single-word production tasks, picture descriptions implicate more elaborate language production and the set of target words is not closed. Thus, the identification of error in this context is more complex and subjective, which might have led to variability between raters. Then, as mentioned in the aims, this study contributes to a more standardized assessment of connected speech variables in French-Canadian. It remains unclear whether the investigated measures remain stable when connected speech sample are collected at multiple time points (e.g., Boyle, 2014). Thus, test-retest stability should be investigated in future studies as it was not accounted for

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

in the present article. Another limitation would be the educational homogeneity of our sample. The participants of this study had a mean education of 15.74 ± 4.83 years, thus most of them achieved high school and some acquired a high education diploma. Even if high education is a common sampling bias (e.g., Callahan et al., 2010; Marcotte et al., 2017), it needs to be considered since education has clearly an impact on connected speech performance. Indeed, previous research in French-Canadian (e.g., Le Dorze & Bédard, 1998) has suggested that individuals with fewer years of education produced less informative speech than subjects with higher levels of education. Future studies should account for this factor. The present study extracted microstructural data using the CLAN software. However, such analyses require precise transcription using the CHAT format, which is not common practice in clinical settings, for obvious reasons including time management. Direct transfer of microstructural results into clinical practice may therefore be limited. That being said, findings regarding the overall stability of microstructural variables in adults between 50 and 90 y.o., with an expected increase however in word repetition after 70 y.o. will be useful for clinicians. Also, similarly to another discourse task with a content unit list available in French-Canadian (i.e., Montreal-Toulouse Language Battery), the ICU list for the WAB-R picnic picture could easily be used in clinical settings. For instance, clinicians will be able to compare the number of ICUs produced by a patient during the WAB-R picture description and the data provided in the present article (i.e., mean and SD of ICUs in Table 3).

This study is, to our knowledge, the first to provide reference data for several measures of connected speech elicited by the WAB-R Picnic scene that are relevant for aphasia assessment in the older French-Canadian population. As mentioned previously, picture description tasks are frequently used in clinical settings because they elicit more

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

constrained productions and allow easier comparison across assessments. Even though the ecological value of picture descriptions is not as high as spontaneous speech, it offers a good compromise while offering more analytical dimensions compared to single-word production tasks. Assessments using quantitative measures provide detailed and essential information about language performance and are particularly important for clinicians working with people with acquired language disorders to plan for treatment, document changes, but also to identify language production difficulties, especially the milder ones (cf., Boyle, 2020; Mueller et al., 2018 for a review). A better knowledge of expected expressive language changes associated with typical aging in French-Canadian speakers also contributes to a better detection of atypical language changes that could be early indicators of language impairments related to degenerative disease. This study contributes to the first steps towards building a larger reference dataset in French-Canadian, which could be used to describe a complete and precise language profile of people with acquired language disorders in several language domains, indicating for which measure, and to which extent, they display impairments relative to healthy controls, which could help setting therapy goals and measuring outcomes from treatments. Future work in French-Canadian could include more discourse tasks, expanded reliability analyses and more diverse sociodemographic backgrounds.

Acknowledgments

This project was funded by a grant-in-aid from the Heart and Stroke Foundation (grant number G-16-00014039) to K.M. and S.M.B. K.M. and S.M.B. hold a Career Award from the "Fonds de Recherche du Québec – Santé". A.B. holds a scholarship from the "Fonds de

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Recherche du Québec – Santé” and J.B. from the Canadian Institute on Health Research (CIHR).

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- Abrams, L., & Farrell, M. T. (2011). Language processing in normal aging.
- Ahmed, S., Haigh, A.-M. F., de Jager, C. A., & Garrard, P. (2013). Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(12), 3727-3737. doi:10.1093/brain/awt269
- Andretta, S., Cantagallo, A., & Marini, A. (2012). Narrative discourse in anomic aphasia. *Neuropsychologia*, *50*(8), 1787-1793.
- Arbuckle, T. Y., Nohara-LeClair, M., & Pushkar, D. (2000). Effect of off-target verbosity on communication efficiency in a referential communication task. *Psychology and Aging*, *15*(1), 65.
- Armstrong, E. (2000). Aphasic discourse analysis: The story so far. *Aphasiology*, *14*(9), 875-892. doi:10.1080/02687030050127685
- Behrns, I., Wengelin, Å., Broberg, M., & Hartelius, L. (2009). *Clinical Linguistics & Phonetics*, *23*(null), 507.
- Béland, R., Lecours, A. R., Giroux, F., & Bois, M. (1993). The MT-86 β aphasia battery: A subset of normative data in relation to age and level of school education (Part II). *Aphasiology*, *7*(4), 359-382.
- Boone, D., Bayles, K., & Koopmann, J. C. (1982). Communicative aspects of aging. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *15*(2), 313-327.
- Bortfeld, H., Leon, S. D., Bloom, J. E., Schober, M. F., & Brennan, S. E. (2001). Disfluency Rates in Conversation: Effects of Age, Relationship, Topic, Role, and Gender. *Language and Speech*, *44*(2), 123-147. doi:10.1177/00238309010440020101
- Boucher, J., Marcotte, K., Brisebois, A., Courson, M., Houzé, B., Desautels, A., . . . Brambati, S. M. (2020). Word-finding in confrontation naming and picture descriptions produced by individuals with early post-stroke aphasia. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-16.
- Boyle, M. (2014). Test-retest stability of word retrieval in aphasic discourse. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *57*(3), 966-978.
- Boyle, M. (2020). *Choosing discourse outcome measures to assess clinical change*. Paper presented at the Semin Speech Lang.
- Brisebois, A., Brambati, S. M., Désilets-Barnabé, M., Boucher, J., García, A. O., Rochon, E., . . . Marcotte, K. (2020). The importance of thematic informativeness in narrative discourse recovery in acute post-stroke aphasia. *Aphasiology*, 1-20.
- Brookshire, R. H., & Nicholas, L. E. (1994). Speech sample size and test-retest stability of connected speech measures for adults with aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *37*(2), 399-407.
- Bryant, L., Ferguson, A., & Spencer, E. (2016). Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *30*(7), 489-518. doi:10.3109/02699206.2016.1145740
- Bryant, L., Spencer, E., & Ferguson, A. (2017). Clinical use of linguistic discourse analysis for the assessment of language in aphasia. *Aphasiology*, *31*(10), 1105-1126.
- Burke, D. M., MacKay, D. G., Worthley, J. S., & Wade, E. (1991). On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and older adults? *Journal of Memory and Language*, *30*(5), 542-579. doi:10.1016/0749-596x(91)90026-g

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

- Callahan, B. L., Macoir, J., Hudon, C., Bier, N., Chouinard, N., Cossette-Harvey, M., . . . Potvin, O. (2010). Normative data for the pyramids and palm trees test in the Quebec-French population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *25*(3), 212-217.
- Capilouto, G. J., Wright, H. H., & McComas Maddy, K. (2016). Microlinguistic processes that contribute to the ability to relay main events: influence of age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *23*(4), 445-463.
- Chenery, H. J., & Murdoch, B. E. (1994). The production of narrative discourse in response to animations in persons with dementia of the Alzheimer's type: Preliminary findings. *Aphasiology*, *8*(2), 159-171. doi:10.1080/02687039408248648
- Colin, C., & Le Meur, C. (2016). Adaptation du projet Aphasiabank à la langue française.
- Cooper, P. V. (1990). Discourse production and normal aging: Performance on oral picture description tasks. *Journal of Gerontology*, *45*(5), P210-P214.
- Crystal, D. (2008). *A dictionary of linguistics and phonetics* (6th ed.). Malden, MA: Oxford: Blackwell Pub.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (2007). *Test de dénomination orale d'images: DO 80*: Éd. du Centre de psychologie appliquée.
- Doyle, P. J., Goda, A. J., & Spencer, K. A. (1995). The communicative informativeness and efficiency of connected discourse by adults with aphasia under structured and conversational sampling conditions. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *4*(4), 130-134.
- Doyle, P. J., McNeil, M. R., Park, G., Goda, A., Rubenstein, E., Spencer, K., . . . Szwarc, L. (2000). Linguistic validation of four parallel forms of a story retelling procedure. *Aphasiology*, *14*(5-6), 537-549. doi:10.1080/026870300401306
- Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., . . . Lyrer, P. A. (2006). Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, *37*(6), 1379-1384.
- Fergadiotis, G., & Wright, H. H. (2016). Modelling confrontation naming and discourse performance in aphasia. *Aphasiology*, *30*(4), 364-380.
- Fergadiotis, G., Wright, H. H., & Capilouto, G. J. (2011). Productive vocabulary across discourse types. *Aphasiology*, *25*(10), 1261-1278.
- Garcia, L. J., Paradis, J., Sénécal, I., & Laroche, C. (2006). Utilisation et satisfaction à l'égard des outils en français évaluant les troubles de la communication/Use of and satisfaction with assessment tools for evaluating communication disorders in French. *Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, *30*(4), 239-249.
- Giles, E., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1996). Performance on the Boston Cookie theft picture description task in patients with early dementia of the Alzheimer's type: Missing information. *Aphasiology*, *10*(4), 395-408. doi:10.1080/02687039608248419
- Glosser, G., & Deser, T. (1992). *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *47*(null), null.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2000). *Boston Diagnostic Aphasia Examination Record Booklet*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gordon, J. K. (2008). Measuring the lexical semantics of picture description in aphasia. *Aphasiology*, *22*(7-8), 839-852. doi:10.1080/02687030701820063
- Grossman, M. (2010). Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nature Reviews Neurology*, *6*(2), 88-97.

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

- Herbert, R., Hickin, J., Howard, D., Osborne, F., & Best, W. (2008). Do picture-naming tests provide a valid assessment of lexical retrieval in conversation in aphasia? *Aphasiology*, 22(2), 184-203. doi:10.1080/02687030701262613
- Jaecks, P., Hielscher-Fastabend, M., & Stenneken, P. (2012). *Aphasiology*, 26(null), 953.
- James, L. E., Burke, D. M., Austin, A., & Hulme, E. (1998). Production and perception of "verbosity" in younger and older adults. *Psychology and Aging*, 13(3), 355-367. doi:10.1037/0882-7974.13.3.355
- Jensen, A. M., Chenery, H. J., & Copland, D. A. (2006). A comparison of picture description abilities in individuals with vascular subcortical lesions and Huntington's disease. *Journal of Communication Disorders*, 39(1), 62-77.
- Joanette, Y., Ska, B., & Côté, H. (2004). *Protocole MEC, Protocole Montréal d'évaluation de la communication*: Ortho éd.
- Kavé, G., & Goral, M. (2017). Do age-related word retrieval difficulties appear (or disappear) in connected speech? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 24(5), 508-527. doi:10.1080/13825585.2016.1226249
- Kavé, G., Samuel-Enoch, K., & Adiv, S. (2009). The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychology and Aging*, 24(1), 17.
- Kertesz, A. (2006). Western aphasia battery-revised (WAB-R). *Austin, TX: Pro-Ed*.
- Kong, A. P.-H. (2011). The main concept analysis in Cantonese aphasic oral discourse: External validation and monitoring chronic aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Le Dorze, G., & Bédard, C. (1998). Effects of age and education on the lexico-semantic content of connected speech in adults. *Journal of Communication Disorders*, 31(1), 53-71.
- Mackenzie, C. (2000). Adult spoken discourse: the influences of age and education. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 35(2), 269-285.
- MacWhinney, B. (2000). *The CHILDES Project: Tools for analyzing talk. transcription format and programs* (Vol. 1): Psychology Press.
- MacWhinney, B. (2017). Tools for analyzing talk part 1: The chat transcription format. In: Carnegie.
- MacWhinney, B., & Fromm, D. (2016). *AphasiaBank as BigData*. Paper presented at the Semin Speech Lang.
- MacWhinney, B., Fromm, D., Forbes, M., & Holland, A. (2011). AphasiaBank: Methods for studying discourse. *Aphasiology*, 25(11), 1286-1307.
- Marcotte, K., McSween, M.-P., Pouliot, M., Martineau, S., Pauzé, A.-M., Wiseman-Hakes, C., & MacDonald, S. (2017). Normative study of the functional assessment of verbal reasoning and executive strategies (FAVRES) test in the French-Canadian population. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 60(8), 2217-2227.
- Marini, A., Caltagirone, C., Pasqualetti, P., & Carlomagno, S. (2007). Patterns of language improvement in adults with non-chronic non-fluent aphasia after specific therapies. *Aphasiology*, 21(2), 164-186. doi:10.1080/02687030600633799
- McGraw, K. O., & Wong, S. P. (1996). Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological methods*, 1(1), 30.
- McKee, G., Malvern, D., & Richards, B. (2000). Measuring vocabulary diversity using dedicated software. *Digital Scholarship in the Humanities*, 15(3), 323-338. doi:10.1093/lc/15.3.323

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

- McNeil, M. R., Doyle, P. J., Fossett, T. R. D., Park, G. H., & Goda, A. J. (2001). Reliability and concurrent validity of the information unit scoring metric for the story retelling procedure. *Aphasiology, 15*(10-11), 991-1006. doi:10.1080/02687040143000348
- Mueller, K. D., Kosciak, R. L., Clark, L. R., Hermann, B. P., Johnson, S. C., & Turkstra, L. S. (2018). The Latent Structure and Test-Retest Stability of Connected Language Measures in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP). *Arch Clin Neuropsychol, 33*(8), 993-1005. doi:10.1093/arclin/acx116
- Nespoulous, J.-L., Lecours, A. R., Lafond, D., Lemay, A., Puel, M., Joannette, Y., . . . Rascol, A. (1992). Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie (MT86). *Isbergues, France: L'Ortho-Edition*.
- Nicholas, L. E., & Brookshire, R. H. (1993). A system for quantifying the informativeness and efficiency of the connected speech of adults with aphasia. *Journal of Speech Language and Hearing Research, 36*(null), 338.
- Nicholas, L. E., & Brookshire, R. H. (1995). Presence, completeness, and accuracy of main concepts in the connected speech of non-brain-damaged adults and adults with aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 38*(1), 145-156.
- Osa García, A., Brambati, S. M., Brisebois, A., Désilets-Barnabé, M., Houzé, B., Bedetti, C., . . . Marcotte, K. (2020). Predicting Early Post-stroke Aphasia Outcome From Initial Aphasia Severity. *Front Neurol, 11*, 120.
- Pashek, G. V., & Tompkins, C. A. (2002). Context and word class influences on lexical retrieval in aphasia. *Aphasiology, 16*(3), 261-286. doi:10.1080/02687040143000573
- Pritchard, M., Hilari, K., Cocks, N., & Dipper, L. (2017). Reviewing the quality of discourse information measures in aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders, 52*(6), 689-732.
- Roberts, P. M., & Doucet, N. (2011). Performance of French-speaking Quebec adults on the Boston Naming Test. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology & Audiology, 35*(3).
- Ryan, W., Hutchinson, J., & Hull, R. (1980). Conversation: the aging speaker. *ASHA, 22*(6), 423.
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. R. (2000). *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*(null), 479.
- Sherratt, S. (2007). Multi-level discourse analysis: A feasible approach. *Aphasiology, 21*(3-4), 375-393.
- Shewan, C. M. (1988). *Journal of Communication Disorders, 21*(null), 103.
- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin, 86*(2), 420.
- Slegers, A., Cole, J., Joubert, S., Escudier, F., Seni, A. G., Charbonneau, S., . . . Rouleau, I. (2018). Normes québécoises pour une version abrégée de l'Échelle de Dénomination de Boston à 30 items. *Neuropsychologie clinique et appliquée / Applied and Clinical Neuropsychology, 2*, 96-109.
- Spieler, D. H., & Griffin, Z. M. (2006). The influence of age on the time course of word preparation in multiword utterances. *Language and Cognitive Processes, 21*(1-3), 291-321. doi:10.1080/01690960400002133
- Stark, B. C. (2019). A comparison of three discourse elicitation methods in aphasia and age-matched adults: Implications for language assessment and outcome. *American Journal of Speech-Language Pathology, 28*(3), 1067-1083.

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

- Stark, B. C., & Fukuyama, J. (2021). Leveraging big data to understand the interaction of task and language during monologic spoken discourse in speakers with and without aphasia. *Language, Cognition and Neuroscience*, 36(5), 562-585.
- Streiner, D. L., & Norman, G. R. (2008). Reliability. In *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use*. Oxford, England: Oxford University Press.
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501-556.
- Thornton, R., & Light, L. L. (2006). Language Comprehension and Production in Normal Aging. In J. E. Birren, K. W. Schaie, R. P. Abeles, M. Gatz, & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 261-287). Cambridge, MA: Elsevier.
- Wallace, G. L. (1999). *An inclusive management approach for individuals with right hemisphere deficits*. Paper presented at the Semin Speech Lang.
- Wallace, S. J., Worrall, L., Rose, T., Le Dorze, G., Breitenstein, C., Hilari, K., . . . Cherney, L. R. (2019). A core outcome set for aphasia treatment research: The ROMA consensus statement. *International journal of stroke*, 14(2), 180-185.
- Weisstein, E. W. (2004). Bonferroni correction. <https://mathworld.wolfram.com/>.
- Wilson, S. M., Eriksson, D. K., Schneck, S. M., & Lucanie, J. M. (2018). A quick aphasia battery for efficient, reliable, and multidimensional assessment of language function. *PLoS One*, 13(2), e0192773.

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Appendix 1

Individual sociodemographic variables of all participants

Participant	Sex	Age (years)	Educ.(years)
1	F	77	16
2	F	65	20
3	F	76	12
4	F	62	18
5	M	82	18
6	F	52	14
7	F	64	14
8	F	76	16
9	F	82	19
10	F	62	17
11	F	90	12
12	M	80	18
13	F	83	17
14	M	82	37
15	M	80	16
16	M	77	11
17	F	77	15
18	M	57	18
19	F	76	18
20	F	86	12
21	F	78	15
22	F	85	17
23	F	68	18
24	F	79	17
25	F	77	19
26	F	86	15
27	F	68	16
28	F	65	11
29	F	84	12
30	M	69	11

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Participant	Sex	Age (years)	Educ.(years)
31	F	71	11
32	M	75	11
33	F	78	12
34	F	68	13
35	F	74	11
36	F	74	12
37	F	79	11
38	M	71	18
39	M	75	16
40	M	71	15
41	M	52	19
42	F	58	17
43	F	68	15
44	F	55	14
45	M	67	15
46	M	56	13
47	M	54	11
48	F	71	16
49	F	65	18
50	F	68	13
51	F	59	22
52	F	65	13
53	M	65	15
54	M	67	19
55	M	73	16
56	M	53	16
57	F	70	16
58	F	60	14
59	M	67	15
60	F	68	11
61	M	82	14
62	M	75	24

FRENCH-CANADIAN PICNIC SCENE REFERENCE DATA

Appendix 2

Standardized language assessment scores

	50 - 69 y.o. group	70 - 90 y.o. group
	Mean (SD)	Mean (SD)
DO80 (<i>n</i> = 35)	78.30 (1.87; <i>n</i> = 20)	76.20 (2.57; <i>n</i> = 15)
BNT-30 (<i>n</i> = 40)	29.55 (0.99; <i>n</i> = 11)	28.79 (1.88; <i>n</i> = 29)
BNT-60 (<i>n</i> = 16)	54.09 (4.66; <i>n</i> = 11)	57.80 (1.92; <i>n</i> = 5)
PPTT (<i>n</i> = 62)	48.25 (0.89)	47.61 (1.15)

Note. DO80 = 80 items Picture Naming Test; BNT-30 = 30 items Boston Naming Test;

BNT-60 = 60 items Boston Naming Test; PPTT = Pyramids and Palm Trees Test excluding items 12, 16 and 40 as suggested by Callahan et al. (2010).

Appendix 3

Inter-rater reliability for all variables (two-way random effects intraclass correlation)

Variables	Cronbach's alpha (α)
Duration	.993
Total number of utterances	.860
Mean length of utterance (MLU)	.860
Types (number of different words)	.998
Tokens (total number of words)	.998
Number of words per minute	.986
Number of verbs per utterance	.943
Noun to verb ratio	.950
Open to close word category ratio	.927
Retracings (self-corrections)	.912
Repetitions	.932
Number of word errors	.660
VocD	.874
Information Content Unit (ICU)	.997
ICUs/duration (ICUs per second)	.984
ICUs/ token (Number of ICU per word)	.992
ICUs/utt (Number of ICU per utterance)	.922