



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Axel VAN DER GUCHT

Le lundi 14 Octobre 2013

**ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES DE RIGIDITÉ ET DE
PRESSION ARTÉRIELLE ET LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE CÉRÉBRAL ETUDIÉ
EN TEP-FDG CHEZ LES SUJETS ÂGÉS AVEC OU SANS ANTÉCÉDENT
D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE**

Examineurs de thèse :

Professeur Pierre-Yves MARIE

Président

Professeur Gilles KARCHER

Professeur Athanase BENETOS

Docteur Laure JOLY

Docteur Antoine VERGER

}

}

}

} Juges

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE -
 Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
 Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
 Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ

- Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre
 GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre
 HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
 LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-
 Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN -
 Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS -
 Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean
 PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER -
 Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette
 VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY
 - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-
 Pierre DELAGOUTTE
 Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ -
 Professeure Michèle KESSLER
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 - Professeur Michel PIERSON
 Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel
 STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure
 Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis

GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,

HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur
Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur
Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet
AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur
François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine
ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE,
PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteure Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET
48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)
Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick
RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
– Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER
– Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE
=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur de Biophysique et Traitement de l'Image

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour votre sympathie, votre disponibilité, votre implication et votre aide dans ce travail.

Nous vous remercions pour votre précieux enseignement tout au long de notre internat.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre plus profond respect et notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER

Professeur de Biophysique et Traitement de l'Image

Nous vous sommes reconnaissants pour votre accueil au sein du service et votre implication dans le déroulement de notre formation.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veuillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Laure JOLY

Docteur en Gériatrie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veuillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Antoine VERGER

Docteur en Médecine Nucléaire

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en ayant accepté d'encadrer, de diriger et de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre sympathie, votre disponibilité, votre implication et votre aide précieuse dans ce travail de thèse.

Veillez accepter le témoignage de notre profond respect, de notre affection et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Marc FARAGGI

Messieurs les Docteurs B. PAULMIER, F. HUGONNET ET B. SERRANO

Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

Pour l'accueil dans votre service, pour votre enseignement et vos conseils, veuillez
accepter le témoignage de notre profond respect, de notre affection et de notre
gratitude.

.

A Monsieur le Professeur A. BLUM et à l'ensemble des médecins et assistants du service de radiologie GUILLOZ de l'Hôpital Central pour votre accueil, votre enseignement, votre rigueur.
Nous vous en remercions.

Au Docteur B. BRUNOT.
Pour votre expérience, pour nous avoir fait découvrir la discipline, pour votre enseignement précieux, votre gentillesse et votre générosité.
Nous vous en remercions.

A Monsieur le Professeur P. OLIVIER et aux Docteurs W. DJABALLAH, J.C. MAYER, F. NETTER et S. GRANDPIERRE-PARIS.
Pour votre participation à notre enseignement.
Nous vous en remercions.

Aux Docteurs A. MERKLING, L. JAGER-TEODOR et S. PETIT-DENET.
Pour vos conseils et votre participation à notre formation.

Au Docteur K. DJABALLAH.
Pour l'accueil dans votre service et vos conseils.

Aux Docteurs O. MOREL, E. MATHIAS, G. KOEHL, S. BEN MAHMOUD et N. DIDOT.
Pour votre participation à notre formation.

Au Docteur N. GILLET pour son enseignement.

Aux internes Mathieu, Cyril, Erwan, Lucile, Marine et Marie.

A l'ensemble du personnel de Médecine Nucléaire de Brabois et Central, aux manipulateurs, secrétaires et à l'équipe de NancycloTEP (un grand merci à Sylvain et Bernard).

Aux médecins du service de Neurologie de Metz et d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Nancy.

A mes parents pour leur présence constante

A ma sœur Claire et à Philippe

A mon oncle Michel pour son enseignement et ses valeurs

A ma famille, sans oublier ceux qui ne sont plus là

A tous mes amis

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	13
SERMENT	22
TABLE DES MATIERES	23
ETUDE	
Introduction	25
Rappels	26
Paramètres vasculaires	26
TEP/TDM au ^{18}F – FDG	31
Méthode de normalisation spatiale et d'analyse quantitative de la TEP cérébrale au ^{18}F – FDG : Statistical Parametric Mapping	34
Matériel et méthodes	35
Population de l'étude	35
Paramètres vasculaires étudiés	37
Acquisition IRM	37
Acquisition de la TEP/TDM cérébrale au ^{18}F -FDG	38
Normalisation spatiale SPM	39
Analyse statistique des images TEP	39

Analyse statistique des caractéristiques de la population étudiée	40
Résultats	42
Constitution des sous-groupes	44
Relation avec l'âge	45
Relation avec le sexe	46
Relation avec les paramètres vasculaires	48
Autres paramètres	52
Discussion	54
Variations du métabolisme cérébral en fonction de l'âge et du sexe	54
Variations du métabolisme cérébral en fonction des paramètres de pression et de rigidité artérielle	55
Paramètres vasculaires et Maladie d'Alzheimer	58
Limites de l'étude	59
Conclusion	60
Références	61
Annexes	73
Liste des abréviations	79
Résumé	80

INTRODUCTION

De nombreuses études ont maintenant établi que les facteurs de risque cardiovasculaires aboutissent à des changements structurels cérébraux (1–5). Outre le vieillissement (6–9), plusieurs facteurs de risque comme l'hypertension artérielle (HTA), le tabac et le diabète (1,10–12) sont associés à un élargissement des sillons corticaux et à une dilatation du système ventriculaire (3), ces deux éléments étant les témoins d'une diminution du volume cérébral (13). Des études ont aussi montré que la diminution avec l'âge du volume cérébral était plus sévère chez les sujets hypertendus que chez les témoins normotendus (1). L'HTA est également associée à une moindre performance des capacités cognitives (14–17). Un modèle d'interaction a permis de montrer que les modifications cérébrales liées à l'hypertension artérielle sont responsables d'une plus grande dysfonction cognitive avec l'âge (17,18). Enfin et surtout, la plupart des études longitudinales avec un suivi à long terme, ont montré des niveaux de pression artérielle plus élevés chez les personnes développant une maladie d'Alzheimer (19–22), ces résultats suggérant un lien entre l'HTA et l'atrophie des structures cérébrales affectées par la maladie d'Alzheimer (MA), en particulier l'hippocampe et l'amygdale. Cependant les modifications métaboliques cérébrales initialement induites par l'HTA restent mal connues (remodelage précoce); le but de notre étude était de préciser ce remodelage en utilisant l'imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -Fluorodésoxyglucose (TEP au ^{18}F -FDG) chez des patients âgés sans signe ou antécédent de pathologie neurologique et qui présentaient ou non des antécédents d'HTA.

Il s'agit ici d'une étude ancillaire d'une étude principale prospective, l'étude FICTEP qui a été menée par le service de Gériatrie du CHU de Nancy (Professeur Athanase BENETOS) et dont le Docteur Laure JOLY est l'investigateur principal. Le but de l'étude principale était d'étudier la rigidité aortique des patients âgés et d'évaluer le rôle de l'inflammation vasculaire (par TEP-FDG) dans le mécanisme de cette rigidité. Nous ferons dans un premier temps un rappel sur les méthodes d'investigation utilisées.

RAPPELS

Paramètres vasculaires

Le vieillissement et l'HTA sont des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs et s'accompagnent fréquemment de l'apparition d'une rigidité artérielle, facteur prédictif fort et indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire et cérébrovasculaire (23–26). La rigidité aortique correspond à la perte progressive des propriétés fondamentales de visco-élasticité et de compliance de la paroi aortique, au même titre que de celle des autres des gros troncs artériels (artères de petit calibre et artérioles peu ou pas concernées) du fait d'une évolution fibrosante et d'un appauvrissement progressif en fibres élastiques de la composition pariétale. Elle survient de façon inéluctable au cours du processus de vieillissement artériel physiologique, l'âge présentant son premier facteur de risque.

Ainsi, les paramètres vasculaires testés dans notre étude étaient :

- **La pression artérielle systolique (PAS)** qui dépend à la fois d'une onde incidente partant du cœur vers la périphérie et d'une onde réfléchie par les zones de bifurcation artérielle. Elle dépend essentiellement de l'éjection ventriculaire gauche, de la compliance des gros troncs artériels (GTA), des ondes de réflexion et des

résistances vasculaires périphériques (RVP). Cette pression a également été mesurée par tonométrie d'aplanation (Fig.1) au niveau central (pression artérielle systolique centrale, PAsc) où elle est le reflet de la pression artérielle à la sortie du coeur et le reflet de la charge imposée aux organes cibles.

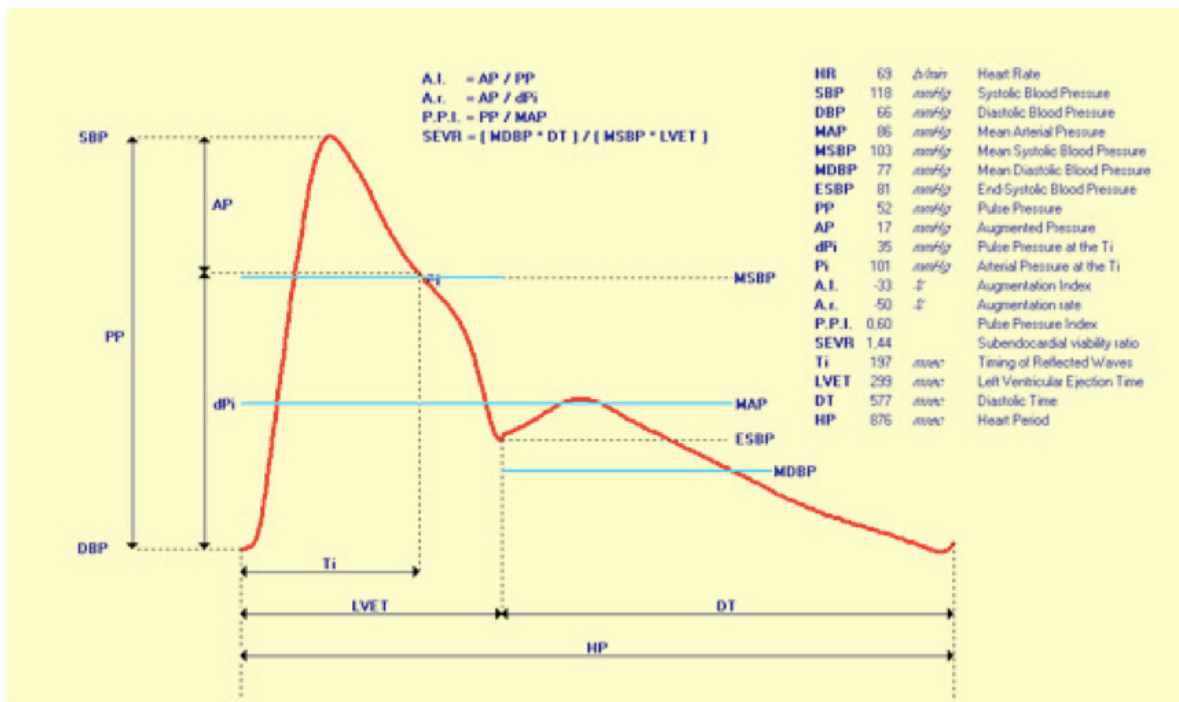


Figure 1. Analyse d'une courbe de pression artérielle centrale avec le tonomètre d'aplanation Pulsepen®. La technique tonométrique permet l'enregistrement du pouls artériel au moyen de capteurs ultra-sensibles aux variations de pression et aux mouvements des tissus environnants. Les variations pulsatiles de pression dues à la déformation de la paroi artérielle par le sang peuvent ainsi être recueillies à chaque battement cardiaque.

- **La pression artérielle diastolique (PAD)** qui est principalement sous l'influence des RVP (plus précisément au niveau des artères de petit calibre et artérioles) et de la rigidité de la paroi des GTA.

- **Les pressions pulsées centrales (PPc) et périphériques (PPp)** qui sont la différentielle entre la PAS (centrale pour la PPc ou périphérique pour la PPp) et la PAD. Elles étaient obtenues dans notre étude par tonométrie d'aplanation. Elles expriment les fluctuations de la PA au cours du cycle cardiaque autour d'une valeur moyenne (la pression artérielle moyenne, PAM). Les pressions pulsées (PP) dépendent essentiellement de la vitesse d'éjection ventriculaire, du degré de rigidité de l'arbre aortique et des ondes de réflexion de la PA. Comme la rigidité artérielle augmente beaucoup avec l'âge, le sujet âgé hypertendu est généralement caractérisé par une augmentation très marquée de la PP et de manière plus accessoire de la PAM, au moins au début. Notons que l'augmentation de la PP résulte simultanément d'une augmentation de la pression systolique et d'une diminution de la pression diastolique, ces deux modifications étant la conséquence de l'augmentation de la rigidité des artères de gros calibre.

La PP est donc un excellent reflet de la perte des propriétés visco-élastiques des GTA. Ces dernières années, le rôle de la PP dans la morbi-mortalité cardiovasculaire a été clairement démontré non seulement chez les sujets hypertendus (27,28) mais également chez les sujets normotendus (29,30). En effet, une PPp > 65mmHg serait associée à une franche majoration du risque coronarien, même lorsque les valeurs de PAS et de PAD se situent dans la norme des valeurs théoriques (≤ 140 et 90 mmHg respectivement) (30).

- **La pression artérielle moyenne (PAM)** qui dépend essentiellement des RVP et du débit cardiaque.
- **La vitesse de l'onde de pouls centrale (VOPc).** La VOP est un paramètre de

rigidité artérielle. Elle était mesurée entre l'artère carotide et fémorale par tonométrie d'aplanation (Fig. 2). La technique de mesure de la VOP, qui est la vitesse avec laquelle l'onde de pouls se propage à travers un segment artériel, est calculée comme le temps séparant les pieds des deux ondes de pression divisé par la distance entre les deux points de mesure. La mesure de la distance est évaluée par la mesure en surface (du corps du patient) entre les deux points artériels considérés. L'interprétation de la VOP est simple, car lorsque la rigidité artérielle augmente, la distensibilité diminue et la VOP augmente. De plus, elle s'accompagne d'un retour plus précoce des ondes de pression réfléchies, qui en se superposant à l'onde de pression incidente, contribuent à l'augmentation de la pression pulsée et de la pression systolique. Ainsi avec l'âge, la charge cardiaque a tendance à augmenter avec une élévation disproportionnée de la rigidité artérielle centrale augmentant alors la PPc. Les variations de la VOP sont très dépendantes des variations de la pression artérielle, mais surtout de l'âge et des modifications intrinsèques de la paroi artérielle qui en découlent (31). En règle générale, la VOP est calculée après analyse de 10 cycles cardiaques (32).

Une multitude d'études prospectives et rétrospectives ont montré un intérêt grandissant à l'utilisation de la rigidité comme nouveau facteur prédictif pour la mortalité toute cause confondue (la mortalité cardiovasculaire, cardiopathie ischémique et accidents vasculaires cérébraux) (33). Les recommandations des sociétés européennes d'HTA et de cardiologie 2007 reconnaissent pour la 1^{ère} fois le rôle indépendant de la VOP dans le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et posent les bases d'une utilisation clinique de cette mesure pour la précision du risque cardiovasculaire chez les sujets hypertendus et éventuellement chez d'autres

sujets avec facteurs de risque. La valeur seuil de VOP estimée comme facteur influençant le risque cardiovasculaire est établie, dans ces nouvelles recommandations internationales de 2007, comme $> 12 \text{ m.s}^{-1}$ (VOP carotido-fémorale) signant alors une atteinte infra-clinique des organes cibles (34).

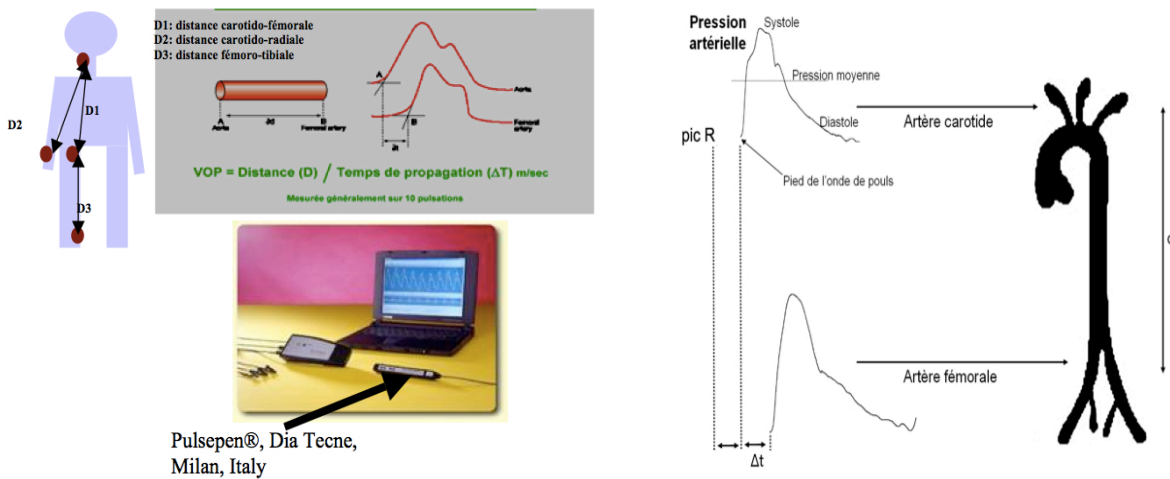


Figure 2. Méthode de mesure de la VOP carotido-fémorale par tonométrie d'aplanation (35).

- **L'index d'augmentation (Alx)** est défini comme le rapport entre l'amplitude de l'onde de réflexion et l'amplitude de la pression pulsée. Il permet de quantifier le pourcentage de réflexion de l'onde pulsatile, ce pourcentage servant comme index de rigidité artérielle (Fig. 3). Plus l'Alx est élevé, plus la rigidité artérielle est importante (36,37). Il était obtenu dans notre étude par tonométrie d'aplanation.

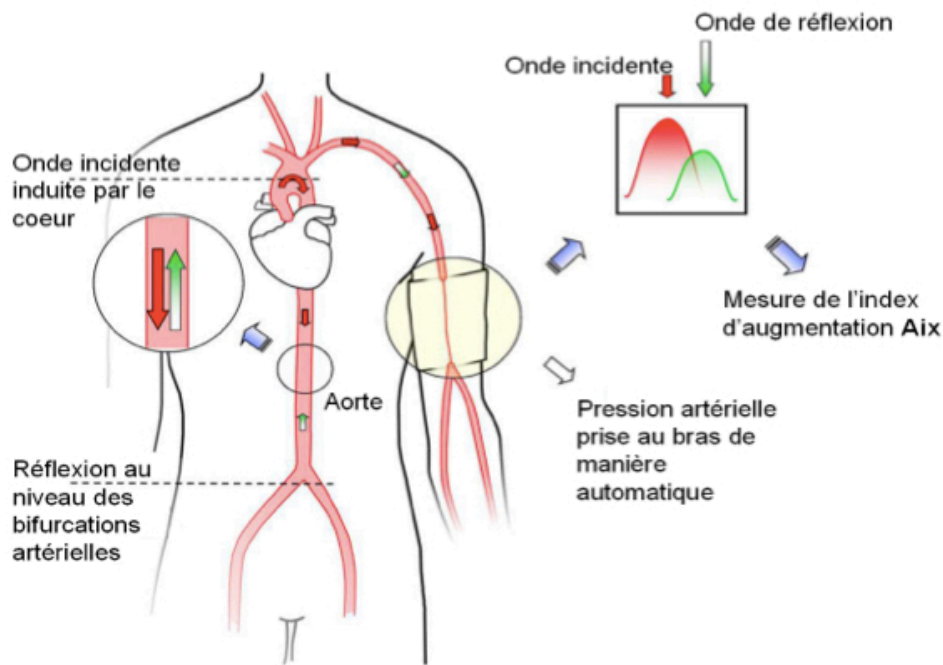


Figure 3. Phénomène d'onde de réflexion au niveau de l'arbre artériel et mesure de l'index d'augmentation (Aix). La pression artérielle dépend d'une onde incidente, partant du cœur vers la périphérie et d'une onde réfléchi par les zones de bifurcations artérielles.

- **L'index de compliance** des parois aortiques thoraciques mesuré dans notre étude lors d'un examen d'IRM cardiovasculaire. Il était défini selon le rapport du volume éjecté sur la PP.
- **Les résistances vasculaires périphériques** qui dépendent du calibre et du nombre des petites artères et artéioles. Elles ont été mesurées selon le rapport de la PAM sur le débit cardiaque lors d'un examen d'IRM cardiovasculaire.

TEP au ^{18}F -FDG (38)

La TEP (tomographie par émission de positons) est une technique d'imagerie médicale

métabolique fonctionnelle utilisée à visée principalement diagnostique et présentant de multiples applications notamment dans les domaines de la cancérologie, de la neurologie et de la cardiologie. Son principe repose sur l'administration à un patient d'une molécule vectrice, présente à l'état physiologique dans le corps humain mais marquée radioactivement ex vivo pour permettre sa détection (radio-pharmaceutique). Ceci permet alors l'étude in vivo d'une voie métabolique dont on cherche à déceler d'éventuelles anomalies. Cette technique offre la possibilité d'obtenir une représentation spatio-temporelle et semi-quantitative de la distribution, dans le corps humain et plus spécifiquement dans certains organes, de molécules d'intérêt dont on connaît le devenir physiologique habituel.

La TEP a connu durant la dernière décennie un important essor et une constante évolution, en lien avec son évolution technologique majeure. Son association, depuis les années 2000, à des acquisitions tomodensitométriques (TDM) réalisées au cours du même examen puis fusionnées, en fait une technique d'imagerie hybride (TEP/TDM), apportant une information à la fois anatomique et fonctionnelle. Un aperçu des principales étapes nécessaire à la réalisation d'une TEP/TDM est donné en annexe (Fig. 9).

La neurologie et les neurosciences ont été pendant longtemps les domaines privilégiés de la TEP ce qui a permis des avancées considérables dans de nombreuses pathologies neurologiques, parmi lesquelles on citera les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson, la MA et les épilepsies. En particulier, l'imagerie fonctionnelle a participé à l'émergence d'une nouvelle classification des démences au cours de ces dernières années. En effet, les altérations fonctionnelles, dont la localisation est différente en fonction du type de démence, permettent souvent d'aider

au diagnostic précis du type de maladie (MA, démence fronto-temporale, aphasie primaire progressive, démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale, etc.). L'imagerie de structure, TDM et IRM, ayant longtemps été considérée comme normale dans les démences dégénératives, l'imagerie fonctionnelle a été utilisée pour mettre en évidence des anomalies focales qui sont souvent importantes dès le début de la maladie. Il est maintenant démontré chez les patients présentant une MA, que le métabolisme glucidique cérébral est constamment diminué dans l'aire pariéto-temporale, cingulaire postérieure, temporale médiane et/ou cortex frontal (39). Cet hypométabolisme serait prédictif du début de la MA chez les patients présentant des troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment, MCI) (40–42) et son étendue serait corrélée à la sévérité de la maladie (43). La Figure 10 en annexe illustre quelques unes de ces anomalies.

Aujourd'hui, la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est indiquée chez les patients affichant un déclin cognitif documenté et ayant reçu récemment un diagnostic de démence répondant aux critères diagnostiques de la MA. Bien que la sensibilité de la TEP au ^{18}F -FDG dans le diagnostic de la MA puisse être supérieure à celle de l'évaluation clinique initiale (44), sa valeur diagnostique reste cependant limitée en raison de la faible spécificité de l'hypométabolisme régional mis en évidence. Dans le cadre diagnostique des démences, la TEP effectuée à l'aide de radio-ligands explorant des cibles moléculaires impliquées telles que les systèmes de neurotransmission (dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique, etc), les marqueurs de la neuro-inflammation, les dépôts de protéines amyloïdes, s'avère être un outil de recherche à forte valeur translationnelle. En effet, la visualisation et la quantification de ces cibles moléculaires apportent des informations permettant d'aider à la

compréhension des mécanismes physiopathologiques, au diagnostic ainsi qu'au suivi de l'efficacité thérapeutique.

Méthode de normalisation spatiale et d'analyse quantitative de la TEP/TDM cérébrale au ^{18}F -FDG : Statistical Parametric Mapping (SPM).

Afin de comparer l'examen TEP de populations de patients, une première étape de normalisation spatiale est nécessaire. Il s'agit de déformer les images TEP des populations à comparer afin de les conformer à une image standardisée le « template ». Ce dernier correspond au modèle anatomique selon lequel les différentes images doivent être transformées pour être « standardisées » afin d'autoriser une analyse voxel-à-voxel. Ce « template » est obtenu grâce au moyennage des voxels de plusieurs images TEP. Il constitue un référentiel anatomique commun de forme standardisée.

Concernant la normalisation spatiale, un ensemble de transformations affines ou linéaires peut être appliqué afin de déformer l'image TEP selon le template utilisé. Ces transformations, simples, comportent des rotations de l'image, zoom, cisaillement, translations. Des transformations non affines ou non linéaires, beaucoup plus complexes, sont également utilisées, en particulier dans le logiciel de normalisation implémenté dans SPM. Après être normalisées, les images TEP sont analysées par une méthode d'analyse quantitative.

SPM est à ce jour le logiciel d'analyse quantitative voxel-à-voxel le plus répandu et le plus étudié. L'analyse s'effectue alors en deux étapes distinctes : une première étape de normalisation spatiale afin d'obtenir des images TEP des populations à comparer ayant la même forme anatomique et le même volume. Cette forme est définie par le template utilisé et chaque voxel des images de TEP cérébrale correspond alors

après normalisation à la même région anatomique chez tous les sujets. La seconde étape consiste en une analyse statistique des anomalies du métabolisme cérébral, le plus souvent par une analyse de covariance avec la définition au préalable d'un seuil statistique P à partir duquel l'anomalie hypométabolique du voxel ou groupe de voxels concernés va être considérée comme statistiquement significative et d'un cluster (K), correspondant au nombre de voxels contigus anormaux (hypométaboliques) nécessaires pour considérer un foyer cérébral suffisamment étendu comme anormal.

MATERIEL ET METHODES

Population de l'étude

Les sujets ont été consécutivement recrutés et inclus par voie de presse, réseaux scientifiques locaux et affiches. Les critères d'inclusion étaient : hommes et femmes âgés de 65 ans ou plus, l'absence de contre-indication à la réalisation d'une TEP/TDM au ^{18}F -FDG, d'une IRM cardiaque et d'une mesure de la vitesse d'onde de pouls centrale (VOPc) carotido-fémorale à l'aide d'un tonomètre d'aplanation. L'affiliation à la Sécurité Sociale et la signature d'un consentement éclairé étaient également requises. Ont été d'emblée exclus les sujets présentant une inaptitude (physique ou mentale) à signer le consentement éclairé, les sujets en arythmie complète par fibrillation auriculaire ne permettant pas une mesure fiable de la VOP par tonométrie d'aplanation, les sujets présentant une contre-indication à l'IRM cardiaque (pace-maker, défibrillateur automatique implantable, valves cardiaques métalliques, corps étrangers métalliques intra-oculaires, clips vasculaires neuro-chirurgicaux) et les sujets présentant une affection suffisamment sévère pour pouvoir compromettre le pronostic vital à court ou moyen terme. La moitié des sujets devait présenter un antécédent d'HTA systolique

isolée, traitée ou non avec une VOPc $\geq 12 \text{ m.s}^{-1}$ et l'autre moitié devait être non hypertendue avec une VOPc $< 12 \text{ m.s}^{-1}$. L'HTA était définie par une PASp $\geq 150 \text{ mmHg}$ et une PAD $\geq 95 \text{ mmHg}$ (valeurs pressionsnelles de référence, au domicile ou au cabinet du médecin traitant) ou une PPp (PASp – PAD) $\geq 65 \text{ mmHg}$ (avec ces mêmes valeurs de référence). Les patients hypertendus recrutés avaient une HTA de découverte récente et encore non traitée ou une HTA ancienne déjà traitée plus ou moins bien équilibrée par le traitement médical. La moitié des patients devait aussi être de sexe féminin. Pour s'assurer de l'équivalence de l'âge et du sexe ratio entre les groupes avec et sans antécédent d'HTA, l'inclusion des ces 2 groupes s'est faite en randomisant le sexe (féminin/masculin) et l'âge. Dans le cadre de cette étude, les patients ont bénéficié :

- d'un examen clinique avec anamnèse et enregistrement de données anthropométriques (sexe, âge, PAS, PAD, fréquence cardiaque, taille, poids, tour de taille, tour de hanche),
- d'une mesure de VOP, mesurée entre l'artère carotide et l'artère fémorale et sur les sites périphériques à l'aide d'un tonomètre d'aplanation,
- de prélèvements biologiques de routine comprenant glycémie, cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, Protéine C réactive ultra-sensible, vitesse de sédimentation, fibrinogénémie, interleukine 6 plasmatique,
- d'une IRM cardiovasculaire,
- d'une Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP-FDG).

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes Est III le 03/12/2009

(N°IDRCB : 2009-A00907-50) et tous les sujets de notre échantillon ont donné par écrit leur consentement éclairé.

Paramètres vasculaires étudiés

La mesure de VOP a été réalisée par un opérateur entraîné après 10 minutes de mise au repos avec une mesure concomitante de la PA brachiale au brassard (3 mesures consécutives) et enregistrement synchronisé à l'électrocardiogramme de surface de la VOP au niveau des artères carotides et fémorales et sur les sites périphériques (artère radiale et tibiale postérieure) (32). La durée de l'examen était de 7 minutes. Un logiciel intégré à l'appareil de tonométrie PulsePen® permettait d'obtenir de manière automatisée et moyennée sur 10 cycles des valeurs de VOP, Aix, PASc, PP et PAM. L'index de compliance et les RVP étaient mesurés au décours de l'examen d'IRM cardiovasculaire.

Acquisition IRM

Les valeurs d'index de compliance de l'aorte thoracique ainsi que les mesures RVP ont été obtenues lors d'une IRM cardiaque 3T 8 canaux (Sigma Excite, GE Medical systems, Milwaukee, WI, USA) synchronisée à l'électrocardiogramme. Ces mesures ont été réalisées à l'aide d'une séquence de contraste de phase permettant de mesurer le débit cardiaque. En pratique, une coupe était positionnée dans la partie médiane de l'aorte ascendante (45), perpendiculairement au flux sanguin et l'enregistrement était réalisé avec les paramètres suivants : 10 mm d'épaisseur de coupe, 15 degrés d'angle de bascule, 3 à 4 ms de temps d'écho (TE), 6 à 7 ms de temps de répétition (TR), 31 KHz de bande passante, 6 lignes de l'espace K par segment, 32 phases, champ de vue

de 30 à 38 cm, matrice : 256 x 128 et vitesse maximale à 1.5 m.s⁻¹. L'enregistrement de cette coupe était effectuée en apnée pendant une période d'environ 15 secondes. D'autres enregistrements ont été réalisés en IRM dans le cadre de l'étude principale, en particulier au niveau cardiaque, mais ceux-ci n'ont pas été utilisés dans l'étude ancillaire et ne seront donc pas détaillés. Les pressions systoliques, diastoliques et moyennes ont été aussi mesurées au niveau brachial pendant l'examen avec un appareil dédié et compatible IRM (Maglife™, Schiller Medical). Trois mesures ont été enregistrées pendant l'examen. Ces mesures ont par la suite été moyennées pour leur utilisation ultérieure. Les RVP totales, déterminées par le calibre et le nombre des petites artères et des artéioles ont été mesurées selon le rapport de la PAM sur le débit cardiaque et l'index de compliance artérielle des parois aortiques thoraciques selon le rapport du volume éjecté sur la PP.

Acquisition de la TEP-TDM cérébrale au ¹⁸F-FDG

Les acquisitions ont toutes été effectuées sur une caméra Biograph™ 6 hybride TEP/TDM (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne) après un jeûne d'au moins 6 heures, un contrôle de la normalité de la glycémie, l'injection intra-veineuse de 4 à 5 MBq/Kg de ¹⁸F-FDG et une mise au repos neurosensoriel pendant 45 minutes. Le sujet était ensuite positionné en décubitus dorsal, bras le long du corps. Une acquisition tomodensitométrique (TDM) centrée sur l'encéphale était réalisée pour la correction d'atténuation selon les paramètres suivants: 130 kV, 130 à 180 mAs, épaisseur de coupes : 2 à 3 mm, matrice : 168 x 168 avec reconstruction par rétroprojection filtrée (incrément de 1.5 à 2 mm). L'acquisition TDM était suivie immédiatement d'une acquisition TEP centrée sur l'encéphale en mode tridimensionnel (un pas de 15

minutes). Les images étaient reconstruites par méthode itérative (OSEM) avec et sans correction d'atténuation et selon les paramètres suivants : 3 itérations, 8 sous-ensembles, filtre Gaussien (FWHM = 2 mm) et matrice de 168 x 168. Cette acquisition TEP/TDM cérébrale était suivie d'une acquisition TEP/TDM jusqu'à mi-cuisses dans le cadre de l'étude principale. Cette dernière ne sera pas décrite ici, les données étant non utilisables dans l'étude ancillaire.

Normalisation spatiale SPM

Selon la procédure conventionnelle (46), les TEP-FDG cérébrales ont toutes été spatialement normalisées selon un modèle anatomique standard (MNI, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada) par des transformations affines (12 paramètres pour les transformations rigides) et des transformations non linéaires, puis lissées avec un filtre Gaussien de 10 mm (FWHM) afin de prendre en compte les différences interindividuelles dans l'anatomie sulco-gyrale et fonctionnelle et d'augmenter le rapport signal / bruit. Après reconstruction, la taille des voxels était de 2 mm x 2 mm x 2 mm (8 mm³).

Analyse statistique des images TEP

L'analyse comparative des images TEP des deux sous-groupes a consisté en plusieurs tests d'analyse de covariance (ANCOVA) dans le logiciel de cartographie statistique paramétrique SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology) implémenté dans Matlab 7.9 (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Les valeurs seuils utilisées pour la constitution des 2 sous-groupes à comparer étaient les valeurs

médianes de chaque variable quantitative testée. Ainsi, pour chaque paramètre vasculaire, il a été possible de comparer la moitié des patients pour lesquels les valeurs étaient les plus hautes à l'autre moitié. L'âge étant connu pour influencer de façon régionale le métabolisme cérébral (47), celui-ci a été retenu comme une covariable dans ces analyses. Le sexe a été utilisé comme covariable dans les analyses ANCOVA pour l'étude de l'effet de l'âge. Les différences métaboliques significatives entre les sous-groupes ont été estimées au niveau cérébral régional par des tests t avec :

- un seuil de significativité P non corrigé fixé à 0.03 pour identifier les voxels dont les activités sont significativement différentes entre les 2 groupes,
- un nombre seuil de 200 voxels contigus (cluster) présentant une différence significative pour définir la présence d'une anomalie significative.

Pour permettre la localisation anatomique des anomalies, celles-ci étaient projetées sur un modèle bidimensionnel (le « Glass Brain ») et tridimensionnel sur les templates TEP et IRM respectivement fournis par les logiciels SPM 8 et WFU PickAtlas v.3 (ANSIR Laboratory, Department of Radiologic Sciences, WFU School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, USA) (48–51). Pour ces projections, les coordonnées Talairach ont été obtenues à partir de transformations non linéaires à l'espace de Talairach. Des exemples de ces représentations sont donnés en Fig. 4.

Analyse statistique des caractéristiques de la population étudiée

Des t tests ont été réalisés pour l'analyse statistique des caractéristiques des groupes avec et sans antécédent d'HTA. Les valeurs de P inférieures à 0.05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Figure 4. Cartes statistiques paramétriques montrant les relations de l'âge, du sexe et des paramètres de pression et de rigidité artérielle avec le métabolisme cérébral selon la méthode de normalisation et d'analyse SPM ($P < 0.03$, non corrigé, cluster de 200 voxels). Ces cartes sont représentées en fonction des valeurs de T score (sur des projections bidimensionnelles (Glass-brain - A) en incidence axiale, coronale et sagittale et sur des coupes médianes orientées en incidence axiale, coronale et sagittale sur un template IRM (B) et TEP (C). Les paramètres analysés sont :

1) l'âge (≥ 75 vs. < 75 ans); 2) le sexe masculin (Homme vs. Femme); 3) le sexe féminin (Femme vs. Homme); 4) l'antécédent d'hypertension artérielle (antécédent d'HTA vs. absence d'antécédent d'HTA); 5) la PASp = Pression artérielle systolique périphérique (≥ 141 vs. < 141 mmHg); 6) la PAD = Pression artérielle diastolique (≥ 80 vs. < 80 mmHg); 7) la PPc = Pression pulsée centrale (≥ 48 vs. < 48 mmHg); 8) la PPp = Pression pulsée périphérique (≥ 59 vs. < 59 mmHg); 9) la PASc = Pression artérielle systolique centrale (≥ 130 vs. < 130 mmHg); 10) la PAM = Pression artérielle moyenne (≥ 101 vs. < 101 mmHg); 11) la VOPc = Vitesse d'onde de pouls centrale (≥ 13 vs. < 13 m.s⁻¹); 12) l'Index de compliance en IRM (< 1.1 vs. ≥ 1.1 ml/mmHg); 13) l'Alx = Index d'augmentation (≥ 30 vs. < 30); 14) les RVP = Résistances vasculaires périphériques totales (≥ 26 vs. < 26 mmHg.min.L⁻¹); D, droite; G, gauche; A, antérieur; P, postérieur.

RESULTATS

De janvier 2010 à Février 2011, 28 patients (14 hommes et 14 femmes) ont été inclus prospectivement dans l'étude FICTEP. Ils étaient âgés de 66 à 85 ans (âge moyen, 75.1 $\pm$ 5.7 ans) et répartis en deux sous-groupes appariés en fonction de l'âge ($\pm$ 5 ans) et du sexe : un sous-groupe de 14 sujets (8 hommes et 6 femmes) avec un antécédent d'HTA traitée ou non avec une VOPc ≥ 12 m.s⁻¹ et un sous-groupe de 14 sujets (6 hommes et 8 femmes) sans HTA avec une VOPc < 12 m.s⁻¹. Les données cliniques et démographiques de la population totale et des groupes HTA et non HTA sont résumées dans le Tableau 1. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre ces 2 groupes pour l'âge et le sexe ratio. En revanche, les valeurs de pression et de rigidité artérielle étaient plus élevées dans le groupe avec HTA que dans le groupe sans HTA ($p < 0.05$ pour la PASp, la PAD, la PAM, la VOPc et l'index de compliance).

Tableau 1. Données cliniques et démographiques.

Caractéristiques	Population totale (n = 28)	Groupe HTA (n = 14)	Groupe sans HTA (n = 14)	P *
Age (années)	75.1 ± 5.7	76.6 ± 5.1	73.5 ± 6	NS
Sexe				
<i>Hommes</i>	14	8	6	NS
<i>Femmes</i>	14	6	8	NS
Indice de masse corporelle (kg.m ⁻²)	26.1 ± 2.5	26.7 ± 2.3	25.6 ± 2.7	NS
Poids (kg)	69.4 ± 10.1	68.7 ± 9.8	70.1 ± 10.7	NS
Taille (cm)	163 ± 10	160 ± 10	165 ± 8	< 0.05
Glycémie à jeun avant injection (g/L)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.09	NS
Dose injectée (MBq)	301 ± 52	296 ± 43	306 ± 61	NS
Dose (MBq/kg)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.5	NS
Paramètres de pression artérielle (mmHg)				
<i>Pression artérielle systolique périphérique</i>	144.1 ± 23.3	155.6 ± 24.4	132.5 ± 15.4	< 0.05
<i>Pression artérielle diastolique</i>	82.7 ± 11.7	87.4 ± 12.8	78 ± 0.1	< 0.05
<i>Pression pulsée centrale</i>	48.7 ± 15.2	54.6 ± 18.3	42.8 ± 9.2	NS
<i>Pression pulsée périphérique</i>	61.4 ± 17.9	68.3 ± 21.9	54.5 ± 14.7	NS
<i>Pression artérielle systolique centrale</i>	131.4 ± 21	142 ± 21.5	120.8 ± 15.4	NS
<i>Pression artérielle moyenne</i>	103.2 ± 14.2	110.1 ± 14.2	96.2 ± 8.5	< 0.05
Paramètres de rigidité artérielle				
<i>Vitesse d'onde de pouls centrale (m.s⁻¹)</i>	13.5 ± 4.4	15.2 ± 5.3	11.9 ± 8.8	< 0.05
<i>Index de compliance (ml/mmHg)</i>	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.1 ± 3.6	< 0.05
<i>Index d'augmentation</i>	29.6 ± 7.3	31.4 ± 5.3	27.9 ± 10.4	NS
Paramètre de résistance vasculaire				
<i>Résistances vasculaires périphériques (mmHg.min.L⁻¹)</i>	26.6 ± 5.8	27.7 ± 9.4	25.6 ± 0.2	NS

* Comparaisons entre les groupes HTA et sans HTA

Constitution des sous-groupes

C'est à partir de la valeur médiane de plusieurs paramètres de pression (PASp, PAD, PPc, PPp, PAsC, PAM), de rigidité (VOPc, Index de compliance, Alx) et de résistance vasculaire (RVP) qu'ont été constitués les 2 sous-groupes nécessaires à l'analyse de chaque paramètre (comparaison du sous-groupe $\geq$ médiane vs. le sous-groupe $<$ la médiane). La valeur des médianes ainsi que les extremums de chaque paramètre sont donnés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Valeurs médianes (et valeurs minimales et maximales) des variables quantitatives testées.

Variables	Valeur Seuil (max - min)
Age	75 (66-85)
Paramètres de pression artérielle (mmHg)	
<i>Pression artérielle systolique périphérique</i>	141 (105-227)
<i>Pression artérielle diastolique</i>	80 (63-113)
<i>Pression pulsée centrale</i>	48 (23-94)
<i>Pression pulsée périphérique</i>	59 (33-114)
<i>Pression artérielle systolique centrale</i>	130 (97-207)
<i>Pression artérielle moyenne</i>	101 (78-151)
Paramètres de rigidité artérielle	
<i>Vitesse d'onde de pouls centrale ($m.s^{-1}$)</i>	13 (6-25)
<i>Index de compliance ($ml/mmHg$)</i>	1.1 (0.53-1.69)
<i>Index d'augmentation</i>	30 (16-46)
Paramètre de résistance vasculaire	
<i>Résistances vasculaires périphériques ($mmHg.min.L^{-1}$)</i>	26 (11.5-40)

Relation avec l'âge

Cette analyse, utilisant le sexe comme covariable, a montré que les patients les plus âgés dans le sous-groupe âgé de 75 à 85 ans présentaient un net hypométabolisme cortico-sous-cortical affectant notamment l'aire frontale supérieure, les aires frontales associatives, les aires agranulaires, le cortex septal, le gyrus frontal supérieur mésial, la partie frontale du cortex cingulaire antérieur, l'aire de Broca, le cortex préfrontal dorsal et le gyrus préfrontal inférieur. Cet hypométabolisme était étendu aux lobes temporaux avec une hypoactivation des aires temporales associatives, du cortex auditif primaire et du cortex gustatif et des structures temporales internes avec le cortex enthorinal, l'hippocampe et le cortex parahippocampique. Les noyaux gris centraux (NGC : noyaux caudés et putamens notamment) ainsi que la région limbique avec son cortex cingulaire antéro-postérieur et les portions moyennes (ou pont) et supérieures (ou mésencéphale) du tronc cérébral étaient également hypoactivées. Les représentations et les détails de ces résultats sont respectivement donnés en Fig. 4 et Fig. 5 et dans le Tableau 3 avec les numéros des aires impliquées selon la nomenclature utilisée pour la segmentation de Brodmann.

Tableau 3. Régions cérébrales hypométaboliques chez les patients ≥ 75 par rapport aux patients < 75 ans après normalisation spatiale SPM ($P < 0.03$, non corrigé, cluster de 200 voxels).

<i>K</i>	<i>Régions du cluster par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Hémisphère</i>	<i>Aires de Brodmann par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Z score</i>
39035	Lobe frontal, Lobe limbique, NGC, Lobe temporal, Mésencéphale, Pont, Lobe cérébelleux antérieur, Lobe pariétal, Lobe occipital.	Droit, Gauche	10, 32, 9, 11, 6, 8, 24, 47, 38, 13, 25, 22, 34, 28, 36, 44, 46, 31, 33, 21, 42, 30, 23, 20, 45, 41, 27, 43, 35	4.20
298	Lobe temporal, Lobe cérébelleux postérieur, Lobe cérébelleux antérieur.	Droit	37, 20, 36	2.62

K = Nombre de voxels des anomalies

Relation avec le sexe

Utilisant l'âge comme covariable, la comparaison entre les hommes ($n = 14$) et les femmes ($n = 14$) révélait notamment :

- chez les hommes, un plus faible métabolisme intéressant essentiellement les aires associatives postérieures temporo-pariéto-occipitales et le cortex cingulaire postérieur,
- chez les femmes, un hypométabolisme fronto-pariétal, de la région rolandique et du cortex cingulaire antérieur.

Les représentations ainsi que les détails de ces hypoactivations sont respectivement donnés en Fig. 4 et dans le Tableau 4.

Tableau 4. Régions cérébrales hypométaboliques après analyse des sous-groupes homme vs. femme et femme vs. homme selon la méthode de normalisation spatiale SPM ($P < 0.03$, non corrigé, cluster de 200 voxels).

<i>Variable</i>	<i>K</i>	<i>Régions du cluster par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Hémisphère</i>	<i>Aires de Brodmann par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Z score</i>
<i>Hypométabolisme chez l'homme</i>	17171	Lobe occipital, Lobe temporal, Lobe cérébelleux postérieur, Lobe pariétal, Lobe limbique, NGC, Lobe cérébelleux antérieur.	Gauche	19, 18, 39, 17, 37, 22, 21, 30, 31, 23, 20, 29, 41, 7, 13, 36	4.53
	358	Lobe frontal.	Gauche	8, 6	4.16
	340	Lobe pariétal.	Gauche	40, 7	4.07
	749	Lobe pariétal, Lobe limbique, Lobe frontal.	Gauche	31, 7, 40	3.07
	294	Lobe cérébelleux postérieur, Lobe cérébelleux antérieur.	Droit, Gauche		2.56
<i>Hypométabolisme chez la femme</i>	11761	Lobe frontal, Lobe pariétal, Lobe limbique.	Droit, Gauche	6, 9, 8, 10, 32, 4, 46, 45, 3, 44, 7, 24, 5, 1, 2	3.76
	323	Lobe frontal.	Droit	11, 10	2.92
	356	Lobe temporal, Lobe limbique, Lobe frontal.	Droit	20	2.92
	218	Lobe frontal.	Gauche	11, 10	2.71
	429	NGC, Lobe frontal.	Droit	47, 13	2.50
	225	NGC, Lobe frontal, Lobe limbique.	Gauche	13	2.25

K = Nombre de voxels des anomalies.

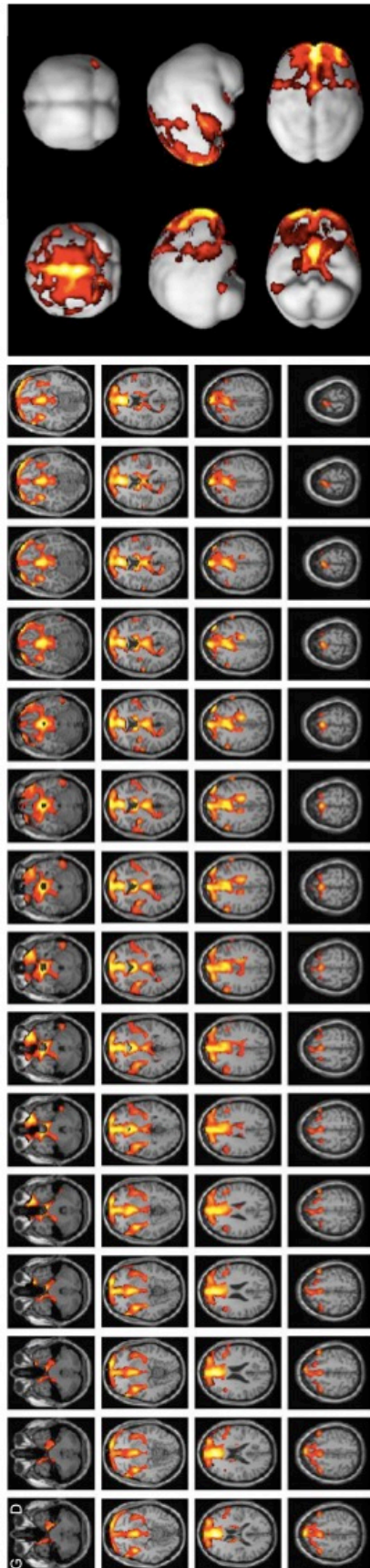


Figure 5. Régions cérébrales hypométaboliques chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients < 75 ans selon la méthode de normalisation spatiale SPM. Localisation anatomique des 2 principaux clusters projetée sur un rendu MIP 3D (à droite) et sur des coupes axiales pondérées T1 d'un template IRM (à gauche).

Relations avec les paramètres vasculaires

Comme cela est illustré en Fig. 4 et Fig. 8, la présence ou non d'un antécédent d'HTA n'était pas associée à une différence en ce qui concerne le métabolisme cérébral. En revanche, il existait d'importantes différences associées aux paramètres vasculaires et en particulier aux paramètres de pression. Parmi les paramètres de pression étudiés, les pressions pulsées (PP) centrales et périphériques ainsi que la pression artérielle systolique centrale étaient associées aux variations régionales du métabolisme cérébral les plus importantes, comme cela peut être objectivé en Fig. 4. Ces différences, qui sont les plus marquées pour la PPc et la PPp, montrent un hypométabolisme cortico-sous-cortical étendu à nette prédominance fronto-temporale pour les groupes ayant les PPc, PPp et PASc les plus élevées. Les régions hypométaboliques pour le lobe frontal étaient les aires frontales associatives, les aires agranulaires, le cortex septal, le gyrus frontal supérieur mésial et le gyrus préfrontal inférieur. L'hypométabolisme temporal était notamment marqué par une hypoactivation des aires temporales associatives, de l'aire de Broca et des structures temporales internes avec le cortex enthorinal et l'hippocampe et l'amygdale. Concernant les paramètres de rigidité artérielle, les différences étaient les plus marquées pour le groupe ayant la VOPc la plus élevée. Les régions hypométaboliques étaient plus diffuses, moins systématisées, de topographie fronto-temporale débordant au sein des aires pariéto-occipitales et du cortex cingulaire antérieur et postérieur. A titre d'illustration, les hypométabolismes issus de la comparaison de la moitié des patients ayant la PPc et la VOPc les plus élevées à l'autre moitié sont projetées sur un rendu MIP 3D et sur des coupes axiales sériées d'un template IRM (Fig. 6 et Fig. 7). Par ailleurs, un hypométabolisme était observé au niveau des noyaux gris centraux (noyaux caudés, putamens) et du tronc cérébral et

dépendait de la plupart des paramètres de pression et de rigidité artérielle (notamment de la PAsC, PPc, PPp, VOPc et index de compliance) affectant le bulbe rachidien, le mésencéphale et le pont. Les résultats détaillés de ces analyses avec l'identification des aires de Brodmann impliquées sont donnés dans les Tableaux 5 et 6.

Tableau 5. Régions cérébrales hypométaboliques après analyse comparative des paramètres de pression artérielle selon la méthode de normalisation spatiale SPM ($P < 0.03$, non corrigé, cluster de 200 voxels).

<i>Variable</i>	<i>K</i>	<i>Régions du cluster par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Hémisphère</i>	<i>Aires de Brodmann par ordre décroissant de significativité</i>	<i>Z score</i>
1) ATCD HTA	-	-	-	-	-
2) PAsp	470	Lobe frontal.	Gauche	6, 8, 9	2.79
	201	NGC, Lobe pariétal, Lobe frontal.	Gauche	13	2.74
	596	Lobe frontal, Lobe pariétal.	Droit, Gauche	4, 3, 6, 7, 5	2.75
3) PAD	12966	Lobe pariétal, Lobe temporal, Lobe frontal, NGC, Lobe occipital, Lobe limbique, Lobe cérébelleux antérieur, Lobe cérébelleux postérieur.	Droit	40, 22, 39, 21, 6, 37, 19, 41, 43, 42, 2, 4, 3, 8, 1, 36, 44, 20, 7, 35, 9, 18	4.70
	2662	Lobe cérébelleux postérieur, Lobe cérébelleux antérieur, Bulbe rachidien.	Droit, Gauche		3.94
	221	Lobe frontal, Lobe pariétal.	Gauche	6, 3, 4	3.60
	526	Lobe pariétal, Lobe occipital, Lobe limbique.	Droit	7, 31	3.35
	1307	Lobe frontal.	Droit	10, 46, 45, 47	3.30
	614	Lobe cérébelleux postérieur	Gauche		2.89
	514	NGC, Lobe temporal, Lobe frontal, Lobe pariétal.	Gauche	13, 22, 41, 6, 40	2.86
	561	Lobe frontal, Lobe limbique.	Droit	11, 32, 47, 25, 10	2.61
	233	Lobe pariétal.	Droit	7, 19	2.50
	200	Lobe occipital.	Droit, Gauche	18	2.39
	256	Lobe temporal.	Droit	38	2.38
	209	Lobe limbique, Lobe pariétal.	Droit, Gauche	31	2.31
	253	Lobe frontal, Lobe limbique, Lobe temporal.	Droit	47, 11, 38	2.18
4) PPc	40172	Lobe frontal, Lobe temporal, NGC, Lobe limbique, Mésencéphale, Lobe occipital, Pont, Lobe pariétal.	Droit, Gauche	21, 10, 11, 47, 13, 9, 32, 22, 20, 38, 44, 25, 45, 24, 37, 19, 8, 6, 46, 43, 18, 34, 36, 42, 4, 28, 30, 41, 31, 35, 39, 3, 23	4.15
	1361	Lobe temporal, Lobe occipital, Lobe pariétal, Lobe limbique.	Gauche	39, 37, 30, 18, 19	3.80
	3775	Lobe cérébelleux postérieur, Lobe cérébelleux antérieur, Bulbe rachidien, Pont.	Droit, Gauche		3.51
	1648	Lobe pariétal, Lobe frontal, Lobe limbique.	Gauche	7, 31, 5, 6, 4, 3, 23	3.48
	218	Lobe frontal.	Droit	6	3.96
	427	Lobe frontal.	Gauche	6, 8	2.99
	404	Lobe pariétal, Lobe frontal, Lobe limbique.	Droit	31, 3, 5, 7	2.72
	771	Lobe pariétal, Lobe temporal.	Droit	40, 39, 13, 2, 43	2.35
5) PPp	39131	Lobe frontal, Lobe temporal, Lobe cérébelleux postérieur, Lobe limbique, NGC, Lobe cérébelleux antérieur, Mésencéphale, Pont, Lobe occipital, Bulbe rachidien, Lobe pariétal.	Droit, Gauche	21, 10, 11, 47, 32, 22, 13, 20, 9, 38, 25, 24, 34, 19, 36, 8, 37, 46, 18, 28, 45, 43, 44, 6, 35, 4, 42, 41	4.69
	797	Lobe temporal, Lobe occipital, NGC, Lobe limbique.	Droit	30, 19, 18	3.83
	1299	Lobe occipital, Lobe temporal, NGC, Lobe limbique, Lobe pariétal.	Gauche	30, 37, 19, 18, 39	3.74
	492	Lobe pariétal, Lobe limbique, Lobe frontal.	Gauche	31, 7	3.14
	200	Lobe frontal.	Gauche	6	2.75
6) PAsC	25416	Lobe frontal, Lobe temporal, NGC, Lobe limbique, Mésencéphale, Pont, Lobe pariétal, Lobe occipital, Lobe cérébelleux antérieur.	Droit, Gauche	10, 21, 11, 47, 22, 9, 13, 38, 34, 6, 32, 8, 24, 20, 25, 36, 44, 43, 46, 28, 4, 45, 42, 31, 35, 19, 30, 23, 18	3.99

	2425	Lobe cérébelleux antérieur, Lobe cérébelleux postérieur, Bulbe rachidien, NGC, Pont.	Droit, Gauche	7, 41, 3	3.73
	588	Lobe occipital, Lobe temporal.	Droit	19, 18, 37, 20	2.96
	377	Lobe temporal, NGC, Lobe occipital, Lobe limbique.	Droit	30, 18	2.77
	265	Lobe limbique, Lobe frontal.	Droit, Gauche	24	2.43
	210	Lobe pariétal, Lobe frontal.	Droit	2, 40	2.31
7) PAM	809	Lobe temporal.	Gauche	22, 21, 42, 38	3.16
	234	Lobe pariétal, Lobe frontal.	Droit	4, 13, 40	3.03
	481	Lobe cérébelleux antérieur, Lobe cérébelleux postérieur.	Droit		2.93
	230	Lobe pariétal, Lobe frontal, NGC.	Gauche	13	2.81
	228	Lobe occipital.	Droit, Gauche	18, 17	2.27

K = Nombre de voxels des anomalies.

1) ATCD HTA = Antécédent d'hypertension artérielle (ATCD d'HTA traité ou non vs. sans ATCD d'HTA);
2) PASp = Pression artérielle systolique périphérique (≥ 141 vs. < 141 mmHg); 3) PAD = Pression artérielle diastolique (≥ 80 vs. < 80 mmHg); 4) PPc = Pression pulsée centrale (≥ 48 vs. < 48 mmHg); 5) PPp = Pression pulsée périphérique (≥ 59 vs. < 59 mmHg); 6) PASc = Pression artérielle systolique centrale (≥ 130 vs. < 130 mmHg); 7) PAM = Pression artérielle moyenne (≥ 101 vs. < 101 mmHg).

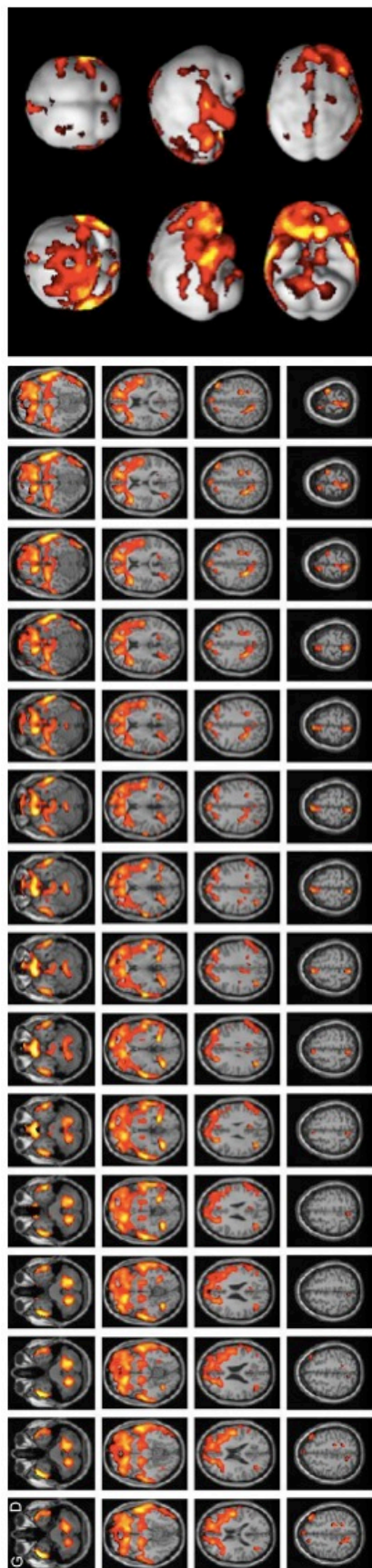


Figure 6. Régions cérébrales hypométaboliques entre les sous-groupes $PPc \geq 48$ vs < 48 mmHg selon la méthode de normalisation spatiale SPM. Localisation anatomique des 8 principaux clusters projetée sur un rendu MIP 3D (à droite) et sur des coupes axiales pondérées T1 d'un template IRM (à gauche).

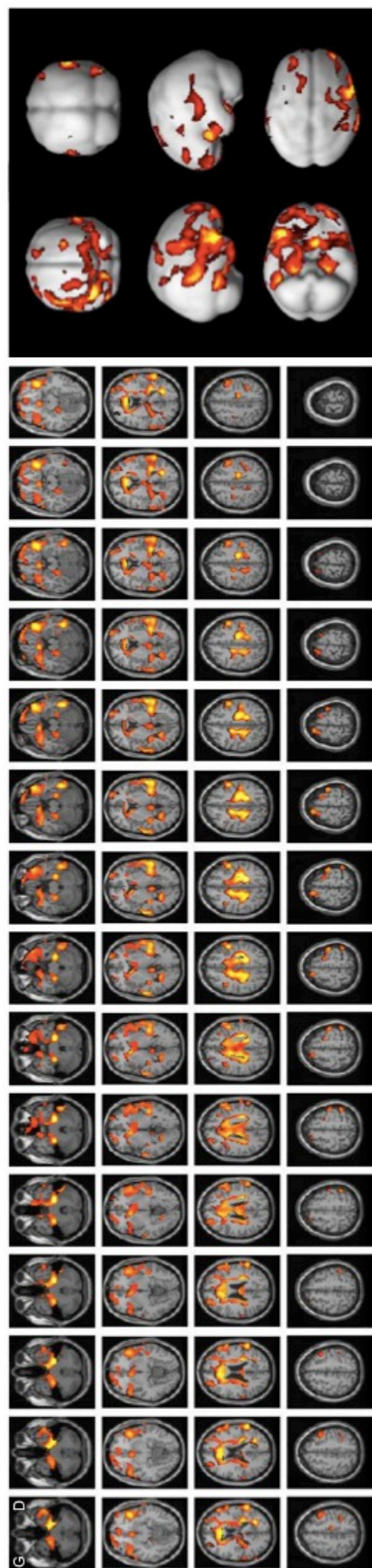


Figure 7. Régions cérébrales hypométaboliques entre les sous-groupes $VOPc \geq 13$ vs < 13 m/s selon la méthode de normalisation spatiale SPM. Localisation anatomique des 8 principaux clusters projetée sur un rendu MIP 3D (à droite) et sur des coupes axiales pondérées T1 d'un template IRM (à gauche).

Autres paramètres

L'analyse comparative n'a pas objectivé de relation entre le métabolisme cérébral et les paramètres d'antécédent d'HTA (Fig. 8), de PASp, de PAM et de RVP.

Tableau 6. Régions cérébrales hypométaboliques après analyse comparative des paramètres de rigidité artérielle selon la méthode de normalisation spatiale SPM ($P < 0.03$, non corrigé, cluster de 200 voxels).

Variable	K	Régions du cluster par ordre décroissant de significativité	Hémisphère	Aires de Brodmann par ordre décroissant de significativité	Z
1) VOPc	27577	Lobe frontal, Lobe temporal, Lobe limbique, NGC, Lobe pariétal, Lobe cérébelleux antérieur, Pont, Lobe occipital, Mésencéphale.	Droit, Gauche	47, 38, 22, 24, 11, 10, 9, 31, 21, 40, 32, 25, 41, 13, 6, 45, 36, 28, 42, 35, 20, 23, 46, 44, 2, 8, 33, 34, 7, 30, 3	3.89
	858	Lobe temporal, Lobe cérébelleux postérieur, Lobe cérébelleux antérieur.	Droit	37, 20, 36	3.60
	753	Lobe temporal, Lobe pariétal, Lobe frontal, Lobe occipital.	Gauche	22, 42, 21, 40, 6, 43, 39	3.08
	388	Lobe frontal, Lobe pariétal.	Droit	6, 3, 4	2.78
	617	Lobe occipital, Lobe temporal, NGC, Lobe limbique.	Gauche	30, 18, 19, 31	2.77
	285	Lobe frontal.	Gauche	6, 8	2.72
	616	Lobe frontal.	Gauche	10, 11, 47	2.57
	300	Lobe frontal.	Gauche	10	2.43
	338	Lobe pariétal, Lobe frontal.	Droit	40, 2	3.82
	7278	Lobe frontal, Lobe limbique, NGC, Lobe temporal.	Droit, Gauche	9, 47, 46, 10, 32, 8, 45, 25, 11, 24, 13, 21, 44, 38	3.62
	581	Lobe pariétal, Lobe frontal.	Gauche	40, 7	3.40
	230	Lobe temporal.	Droit	21, 22	3.17
	398	Lobe temporal, Lobe occipital, Lobe limbique.	Gauche	37, 20, 19	3.07
	258	Lobe temporal.	Gauche	21	3.04
2) Index de compliance	762	Lobe frontal.	Droit, Gauche	8, 6, 9	2.97
	272	Lobe temporal.	Gauche	21, 38	2.96
	2669	Lobe cérébelleux antérieur, Lobe cérébelleux postérieur, Pont, Mésencéphale, Bulbe rachidien, NGC.	Droit, Gauche		2.91
	256	Lobe frontal.	Gauche	6, 9, 44	2.75
	213	Lobe frontal.	Droit	6, 9	2.62
	535	Lobe frontal.	Droit, Gauche	10, 11	2.54
3) Alx	18155	Lobe frontal, Lobe pariétal, NGC, Lobe temporal, Lobe limbique, Lobe occipital	Droit, Gauche	40, 7, 6, 8, 9, 21, 10, 47, 13, 44, 39, 46, 43, 22, 45, 2, 20, 11, 31, 4, 42, 5, 34, 3, 1, 32, 25, 41, 19	3.89
	2650	NGC, Lobe frontal, Lobe limbique.	Gauche	47, 13, 45, 34, 11, 25	3.68
	5614	Lobe frontal, Lobe limbique.	Gauche	6, 8, 9, 10, 32, 11, 46, 24	3.63
	702	Lobe frontal.	Droit	6	3.47
	882	Lobe pariétal, Lobe temporal.	Gauche	7, 40, 39, 19	3.15
	371	Lobe temporal, Lobe limbique, Lobe frontal.	Droit	20, 38, 21	2.94
	253	Lobe temporal, NGC.	Gauche	22, 21, 13	2.86
	342	Lobe temporal, Lobe occipital.	Droit	37, 20, 19, 21	2.71
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
4) RVP	-	-	-	-	-

K = Nombre de voxels des anomalies. 1) VOPc = Vitesse d'onde de pouls centrale (≥ 13 vs. < 13 m.s⁻¹); 2) Index de compliance (< 1.1 vs. ≥ 1.1 ml/mmHg); 3) Alx = Index d'augmentation (≥ 30 vs. < 30); 4) RVP = Résistances vasculaires périphériques (≥ 26 vs. < 26 mmHg.min.L⁻¹)

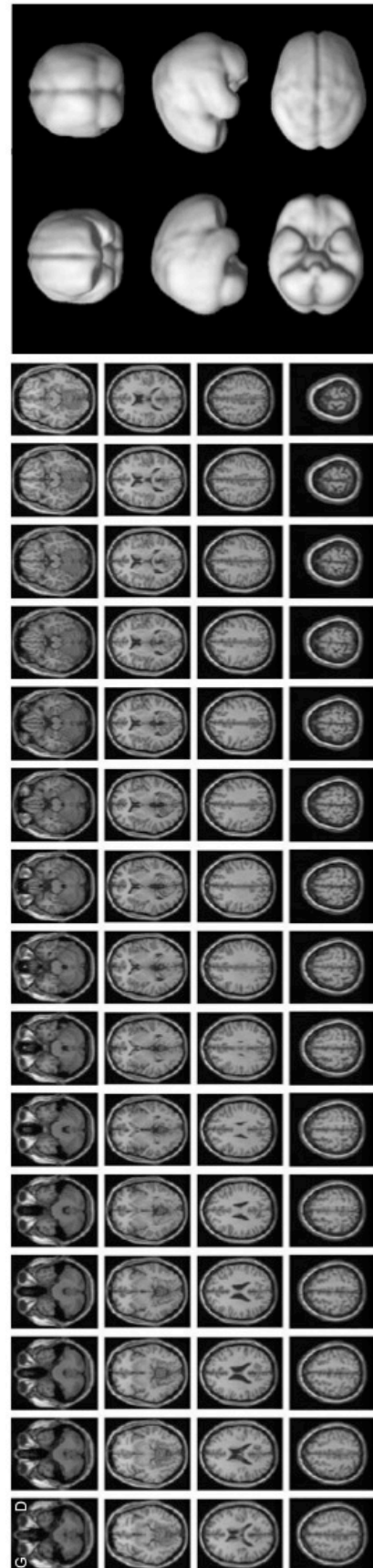


Figure 8. Régions cérébrales hypométaboliques entre les sous-groupes avec et sans antécédent d'HTA projetées sur un rendu MIP 3D (à droite) et sur des coupes axiales pondérées T1 d'un template IRM (à gauche).

DISCUSSION

Dans notre étude, la méthode SPM de quantification des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG a été utilisée pour détecter les modifications régionales du métabolisme glucidique cérébral associées à des paramètres de pression et de rigidité artérielle chez des patients âgés à l'examen neurologique normal et sans plainte cognitive.

Variations du métabolisme cérébral en fonction de l'âge et du sexe.

De nombreuses études transversales ont montré une corrélation entre l'âge et la diminution du volume cérébral des lobes fronto-temporaux (6,9,52–57). Une diminution du métabolisme du glucose affectant de manière élective le cortex frontal associatif était décrite par Kuhl et Coll (58). Gur et Coll (59) ont notamment montré en IRM que, quelque soit le sexe, le vieillissement était associé à une diminution de la substance grise des aires corticales frontales et temporales et des ganglions de la base. Ces résultats concordent avec les anomalies fonctionnelles mises en évidence dans notre étude où la moitié des plus âgés de la population (75-85 ans) présentaient des hypométabolismes tout à fait significatifs par rapport à l'autre moitié (66-74 ans) de topographie cortico-sous-corticale frontale, temporale et notamment temporale interne (cortex enthorinal, hippocampe, cortex parahippocampique, amygdale) étendue au cortex cingulaire antéro-postérieur, aux noyaux gris centraux et au tronc cérébral.

Concernant les variations liées au sexe, celles-ci sont reconnues pour influencer la morphologie cérébrale de façon et régionale et globale (55,60–62). En outre, l'étude de Murphy et Coll (63), portant sur 69 individus sains (35 hommes et 34 femmes) a montré que le sexe avait un impact sur les modifications cérébrales liées à l'âge. Cette étude, réalisée en TEP et IRM, montrait un hypométabolisme et une diminution de

volume significativement plus élevés dans l'ensemble des lobes fronto-temporaux pour les hommes et dans la région de l'hippocampe et du lobe pariétal chez les femmes. En outre, l'étude de Taki et Coll (64) a montré que le sexe a également un impact sur les modifications cérébrales associées à la pression artérielle. Sur une population japonaise de 769 sujets sains, cette étude a rapporté une corrélation négative entre la pression artérielle systolique et le volume cérébral. Ce volume était réduit au sein du cunéus gauche et du gyrus temporal inférieur droit chez les hommes et au sein du cunéus droit et du gyrus frontal médian gauche chez les femmes. Un impact significatif du sexe était également observé dans notre analyse, mais celui-ci était relativement discordant avec celui observé dans l'étude de Murphy et Coll (63) et seulement partiellement concordant avec ce qui était observé dans l'étude de Taki et Coll (64). Notre analyse révélait un plus faible métabolisme des cunéus et des gyri temporaux inférieurs, médians et supérieurs chez l'homme et un plus faible métabolisme des gyri frontaux médiaux et de la partie médiane de la face ventrale du lobe frontal chez les femmes (Tableau 4). Ces résultats sont donc originaux par rapport à ceux observés dans la littérature, ceci étant probablement expliqué par le caractère singulier de notre population (patients hypertendus et âgés de plus de 65 ans pour la moitié d'entre eux).

Variations du métabolisme cérébral en fonction des paramètres de pression et de rigidité artérielle.

Il n'était pas observé au cours de notre analyse d'anomalie significative du métabolisme cérébral pour l'étude de l'antécédent d'HTA. Ceci était expliqué par des cas d'HTA de découverte récente non encore traitée ou ancienne équilibrée par le traitement médical. Par ailleurs, il n'a pas été observé d'anomalie significative pour l'étude des sous-

groupes PASp ≥ 141 vs. < 141 mmHg, PAM ≥ 101 vs. < 101 mmHg et RVP ≥ 26 vs. < 26 mmHg.min.L⁻¹, ces éléments dépendant essentiellement du nombre, du calibre et de la rigidité des petites artères périphériques. De nombreuses études ont montré que l'HTA était associée à une diminution du volume cérébral global (1,65) ou à une dilatation du système ventriculaire (10), toutes deux étant les témoins de l'atrophie cérébrale. Des preuves d'atrophie cérébrale liée à l'HTA ont été aussi apportées à partir de modèles animaux (66,67). Chez l'homme, des études antérieures ont montré que l'atrophie du cerveau dépendait du niveau de pression artérielle et serait sensible à un traitement antihypertenseur (68,69). Notre étude a utilisé la valeur médiane de chaque paramètre de pression et de rigidité artérielle pour permettre la constitution et l'analyse entre les 2 sous-groupes. Nos résultats, normalisés en fonction de l'âge, montraient que l'augmentation des niveaux de pression et de rigidité artérielle était associée à une réduction significative du métabolisme fronto-temporal. En particulier, les PP centrales et périphériques ainsi que la PASc étaient associées aux variations métaboliques les plus sévères, notamment plus sévères que celles associées aux paramètres de rigidité (VOPc, Index de compliance, Alx), aux autres paramètres de pression (PASp, PAD, PAM) et aux RVP. Chez les patients ayant les PP et PASc les plus élevées, il était aussi associé un hypométabolisme des aires agranulaires, qui sont entre autres responsables de la vasomotricité, et du gyrus préfrontal inférieur qui peut être à l'origine de variation du rythme respiratoire et de la pression artérielle. Notre observation d'un hypométabolisme fronto-temporal était en accord avec les résultats obtenus chez l'animal hypertendu. Dans ces études expérimentales, l'apoptose et/ou la nécrose neuronale ont été observées dans le cortex frontal en proportion avec l'augmentation du

niveau de pression artérielle (70). Le mécanisme de cette atrophie frontale induite par l'HTA n'a pas encore été clairement élucidé. Mentis et Coll (71) ont montré en TEP-FDG une atteinte préférentielle des zones limitrophes ou jonctionnelles entre les territoires des artères cérébrales antérieures et moyennes chez les sujets hypertendus. Ces zones sont en effet des régions particulièrement vulnérables à l'hypoperfusion qui est elle-même induite par le remodelage vasculaire lié à l'HTA. L'hypométabolisme cérébelleux qui est aussi mis en évidence dans notre étude pour la plupart des paramètres hémodynamiques, pourrait également être expliqué par une atteinte des zones jonctionnelles entre les territoires des artères cérébelleuses postéro-inférieures et supérieures. De plus, le pont et le bulbe rachidien étaient également significativement affectés dans notre analyse pour la majorité des paramètres de pression et de rigidité artérielle. Ces structures sont impliquées dans le fonctionnement du système nerveux autonome et dans la régulation des fonctions vitales comme le rythme cardiaque, la respiration et la pression artérielle.

Les importantes variations du métabolisme cérébral observées pour les paramètres de PP peuvent s'expliquer par le fait qu'au cours de l'HTA, l'augmentation de la rigidité GTA contribue à l'augmentation de la PP. Cette hyperpulsatilité est un facteur de développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche (72) et de l'augmentation de l'épaisseur intima-média des artères de gros calibre et artérioles (73–75). Un véritable cercle vicieux est ainsi réalisé. Le remodelage des petites artères de résistance contribue à l'augmentation des résistances périphériques, et donc de la pression artérielle moyenne. En retour, la rigidité artérielle augmente au prorata de l'augmentation de pression, et contribue à l'augmentation de la PPc, facteur de remodelage des grosses artères et d'HVG. Le remodelage hypertrophique des gros

troncs artériels favorise alors l'athérosclérose, source de complications coronaires, artérielles périphériques et notamment cérébro-vasculaires (33).

Paramètres vasculaires et Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire, auparavant considérées comme deux sous-types distincts de démence, sont maintenant considérées comme partageant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire connus (76). Des données épidémiologiques et cliniques ont mis en évidence un lien entre la composante vasculaire et la MA (77). En effet, les démences vasculaires et la MA ont été associées avec les maladies cérébrovasculaires, l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose (78,79). Le facteur vasculaire le plus souvent étudié a été le niveau de pression artérielle avec des résultats parfois divergents en fonction des études (80). La plupart des études longitudinales à long terme ont montré un risque accru de développer une MA clinique chez les personnes aux niveaux de pression artérielle élevés (19,20). Inversement, des études transversales (81,82) ou des études avec un suivi à court terme (83,84) ont montré à contrario que c'était une pression artérielle basse qui était un facteur de risque de MA. Finalement, on ne sait pas encore quels changements structuraux pourraient expliquer l'association entre le niveau de pression artérielle et la maladie d'Alzheimer. Des liens plus directs entre l'HTA et la MA ont été mis en évidence. Environ plus d'un tiers des patients présentant une MA présentent une atteinte cérébrovasculaire et un tiers des patients ayant eu un diagnostic de démence vasculaire ont un diagnostic de MA lors de l'analyse anatomo-pathologique à l'autopsie (85). Une augmentation du taux d'enchevêtrement neurofibrillaire et de plaques amyloïdes était par ailleurs observée dans l'hippocampe de sujets hypertendus (86,87).

Notre étude révèle une réduction significative du métabolisme des structures temporales internes (cortex enthorinal, hippocampe, cortex parahippocampique, amygdale) et du cortex cingulaire, notamment postérieur, lorsque les paramètres centraux de pression et de rigidité artérielle sont élevés. Cette observation apporte un argument supplémentaire en faveur d'un lien entre les niveaux de pression et de rigidité artérielle et l'atrophie des structures affectées par la MA, indépendamment de l'effet de l'âge.

Limites de l'étude

Notre étude ancillaire présentait plusieurs limites. Premièrement, la limite principale était l'effectif relativement limité de notre population. Deuxièmement, les valeurs seuils utilisées pour la constitution de nos sous-groupes n'étaient pas celles habituellement reconnues. Nous avons dû nous contenter des valeurs médianes de chaque paramètre vasculaire. Troisièmement, nous n'avons pas pris en compte certains facteurs tels que la latéralité, le niveau socio-culturel et la prise de traitement antihypertenseurs qui sont susceptibles d'influencer le métabolisme régional cérébral. Enfin, il n'a pas été appliqué de méthode de correction de l'effet de volume partiel afin de compenser la résolution spatiale limitée de la TEP. Par conséquent, nous ne pouvons savoir si les régions hypométaboliques sont le résultat d'une atrophie cérébrale et/ou d'une diminution sans atrophie du métabolisme neuronal.

CONCLUSION

Le remodelage cérébral induit par l'hypertension artérielle (HTA) reste mal connu chez les personnes âgées. Le but de notre étude était de préciser ce remodelage en utilisant l'imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) chez des patients âgés sans signe ou antécédent de pathologie neurologique et qui présentaient ou non des antécédents d'HTA. Le métabolisme cérébral des lobes fronto-temporaux, des ganglions de la base, du cervelet et du tronc cérébral semble altéré chez les patients âgés lorsque les pressions systoliques ou pulsées centrales sont les plus élevées, indépendamment de l'effet de l'âge et de la présence ou non d'un antécédent d'HTA. Ceci est observé en l'absence de signe clinique d'atteinte neurologique, mais pourrait aussi traduire un risque de détérioration fonctionnelle ultérieure. Dans ce sens, un suivi ultérieur de cette population d'un point de vue neuropsychologique pourrait être utile.

Un contrôle adapté du niveau de pression artérielle pourrait peut-être permettre de prévenir ces changements structuraux au stade infra-clinique. D'autres études longitudinales contrôlées sur de plus grands effectifs et avec une évaluation neuropsychologique plus détaillée seront nécessaires pour préciser la relation entre la pression artérielle et le risque de déclin cognitif et de démence chez les sujets âgés.

REFERENCES

1. Salerno JA, Murphy DG, Horwitz B, DeCarli C, Haxby JV, Rapoport SI, et al. Brain atrophy in hypertension. A volumetric magnetic resonance imaging study. *Hypertension*. 1992 Sep;20(3):340–8.
2. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Biobehavioral characteristics of nondemented older adults with subclinical brain atrophy. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2108–14.
3. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Manolio TA, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. *Neuroepidemiology*. 2000 Feb;19(1):30–42.
4. Strassburger TL, Lee H-C, Daly EM, Szczepanik J, Krasuski JS, Mentis MJ, et al. Interactive Effects of Age and Hypertension on Volumes of Brain Structures. *Stroke*. 1997 Jul 1;28(7):1410–7.
5. Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS. Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60-64 years: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res*. 2006 Oct 30;147(2-3):105–14.
6. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *Ajnr Am J Neuroradiol*. 1995 Feb;16(2):241–51.
7. DeCarli C, Maisog J, Murphy DG, Teichberg D, Rapoport SI, Horwitz B. Method for quantification of brain, ventricular, and subarachnoid CSF volumes from MR images. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 Apr;16(2):274–84.

8. DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*. 1995 Nov;45(11):2077–84.
9. Murphy DG, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1992 Aug;49(8):839–45.
10. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects. A case-control study. *Arch Neurol*. 1995 Sep;52(9):905–10.
11. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry*. 2004 Jan 1;55(1):77–84.
12. Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I, et al. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology*. 1994;36(2):101–3.
13. Ylikoski R, Ylikoski A, Raininko R, Keskivaara P, Sulkava R, Tilvis R, et al. Cardiovascular diseases, health status, brain imaging findings and neuropsychological functioning in neurologically healthy elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000 Apr;30(2):115–30.
14. Elias MF, Robbins MA, Schultz NR Jr, Streeten DH, Elias PK. Clinical significance of cognitive performance by hypertensive patients. *Hypertension*. 1987 Feb;9(2):192–7.

15. Mazzucchi A, Mutti A, Poletti A, Ravanetti C, Novarini A, Parma M. Neuropsychological deficits in arterial hypertension. *Acta Neurol Scand*. 1986 Jun;73(6):619–27.
16. Waldstein SR, Ryan CM, Manuck SB, Parkinson DK, Bromet EJ. Learning and memory function in men with untreated blood pressure elevation. *J Consult Clin Psychol*. 1991 Aug;59(4):513–7.
17. Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science*. 1971 May 28;172(3986):959–62.
18. Elias MF, D’Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study. *Exp Aging Res*. 1995 Dec;21(4):369–91.
19. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer’s disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447–51.
20. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000 Feb;21(1):49–55.
21. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998 Mar;31(3):780–6.
22. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1948–52.

23. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 May;25(5):932–43.
24. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* 2002 Dec;15(12):1101–8.
25. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001 May;37(5):1236–41.
26. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects >70 Years of Age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec 1;21(12):2046–50.
27. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension.* 1994 Mar;23(3):395–401.
28. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995 Apr;13(4):413–9.
29. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997 Dec;30(6):1410–5.
30. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension.* 1998 Sep;32(3):560–4.
31. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment

- of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485–90.
32. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens*. 2004 Dec;22(12):2285–93.
 33. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke J Cereb Circ*. 2003 May;34(5):1203–6.
 34. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462–536.
 35. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*. 2005 Feb;45(2):222–6.
 36. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):914–21.
 37. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000 Dec;36(6):952–6.
 38. Soret M, Bornardel G, Gontier E, Foehrenbach H. Principe et technique de la tomographie d'émission de positons couplée à a tomodensitométrie. *Encycl Méd Chir; Radiologie et imagerie médicale*. 2011;

39. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol*. 2007 Dec;80 Spec No 2:S160–167.
40. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron J-C. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1374–7.
41. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Aug;30(8):1104–13.
42. Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2332–40.
43. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Apr;32(4):486–510.
44. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2006 Nov;129(Pt 11):2856–66.
45. Hundley WG, Li HF, Hillis LD, Meshack BM, Lange RA, Willard JE, et al. Quantitation of cardiac output with velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 1995 Jun 15;75(17):1250–5.
46. Ashburner J, Chun-Chuan C, Guillaume F, Henson R, Kiebel S, Kilner J. *SPM8 Manual* 2009.

47. Kim I-J, Kim S-J, Kim Y-K. Age- and Sex-Associated Changes in Cerebral Glucose Metabolism in Normal Healthy Subjects: Statistical Parametric Mapping Analysis of F-18 Fluorodeoxyglucose Brain Positron Emission Tomography. *Acta Radiol*. 2009 Dec;50(10):1169–74.
48. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1233–9.
49. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage*. 2004 Jan;21(1):450–5.
50. Lancaster J, Summerlin J, Rainey L, Freitas CS, Fox PT. The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels. *Neuroimage*. 1997;5.
51. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*. 2000 Jul;10(3):120–31.
52. Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 1;88(7):2845–9.
53. Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, Camicioli RM, Howieson DB, et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1555–62.
54. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cereb Cortex New York N* 1991. 2000 May;10(5):464–72.

55. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21–36.
56. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):527–36.
57. Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *Ajnr Am J Neuroradiol*. 1999 Feb;20(2):207–11.
58. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of Human Aging on Patterns of Local Cerebral Glucose Utilization Determined by the [18F]Fluorodeoxyglucose Method. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982 juin;2(2):163–71.
59. Gur RC, Gunning-Dixon FM, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RE. Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2002 Feb;10(1):72–80.
60. Peters M. Sex differences in human brain size and the general meaning of differences in brain size. *Can J Psychol*. 1991 Dec;45(4):507–22.
61. Passe TJ, Rajagopalan P, Tupler LA, Byrum CE, MacFall JR, Krishnan KR. Age and sex effects on brain morphology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Nov;21(8):1231–7.
62. Nopoulos P, Flaum M, O’Leary D, Andreasen NC. Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 2000 Feb 28;98(1):1–13.

63. Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, Daly E, Mentis MJ, Pietrini P, et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):585–94.
64. Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, et al. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging*. 2004 Apr;25(4):455–63.
65. Hatazawa J, Yamaguchi T, Ito M, Yamaura H, Matsuzawa T. Association of hypertension with increased atrophy of brain matter in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1984 May;32(5):370–4.
66. Gesztelyi G, Finnegan W, DeMaro JA, Wang JY, Chen JL, Fenstermacher J. Parenchymal microvascular systems and cerebral atrophy in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 1993 May 21;611(2):249–57.
67. Tajima A, Hans FJ, Livingstone D, Wei L, Finnegan W, DeMaro J, et al. Smaller local brain volumes and cerebral atrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1993 Jan;21(1):105–11.
68. Yamano S, Sawai F, Yamamoto Y, Sawai N, Minami S, Akai M, et al. Relationship between brain atrophy estimated by a longitudinal computed tomography study and blood pressure control in patients with essential hypertension. *Jpn Circ J*. 1999 Feb;63(2):79–84.
69. Heijer T den, Skoog I, Oudkerk M, de Leeuw F-E, de Groot JC, Hofman A, et al. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):307–13.
70. Mignini F, Vitaioli L, Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. The cerebral cortex of spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study. *Clin Exp*

Hypertens New York N 1993. 2004 May;26(4):287–303.

71. Mentis MJ, Salerno J, Horwitz B, Grady C, Schapiro MB, Murphy DG, et al. Reduction of functional neuronal connectivity in long-term treated hypertension. *Stroke J Cereb Circ.* 1994 Mar;25(3):601–7.
72. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Benetos A, Lacolley P, Abergel E, et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995 Apr;25(4 Pt 1):651–9.
73. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension.* 2000 May;35(5):1049–54.
74. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation.* 1999 Sep 28;100(13):1387–93.
75. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension.* 1996 Feb;27(2):159–67.
76. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Apr;903:411–23.
77. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004 Apr 3;363(9415):1139–46.
78. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's

disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997 Jan 18;349(9046):151–4.

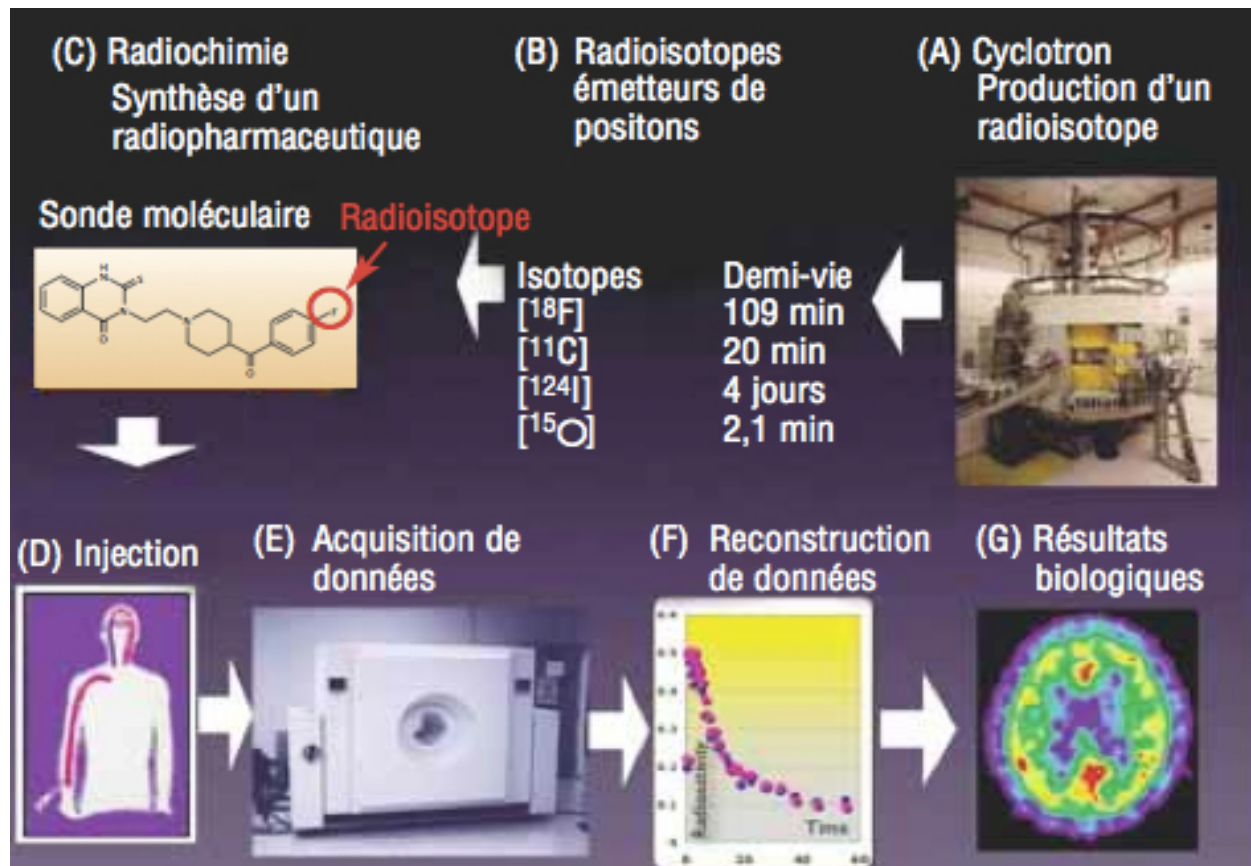
79. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346(7):476–83.
80. Skoog I. Highs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2003 Jun;2(6):334.
81. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996 Mar 30;312(7034):805–8.
82. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, et al. The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Mar;55(3):M130–136.
83. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevvarsson O, Witteman JC, Lernfelt B, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Feb;12(1):33–9.
84. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223–8.
85. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):89–98.
86. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, Landers T, Danner F, Coyne CM, et al. Increased density of senile plaques (SP), but not neurofibrillary tangles (NFT), in non-demented individuals with the apolipoprotein E4 allele: comparison to confirmed Alzheimer's

disease patients. J Neurol Sci. 1996 Jun;138(1-2):97-104.

87. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. Neurobiol Aging. 2000 Feb;21(1):57-62.

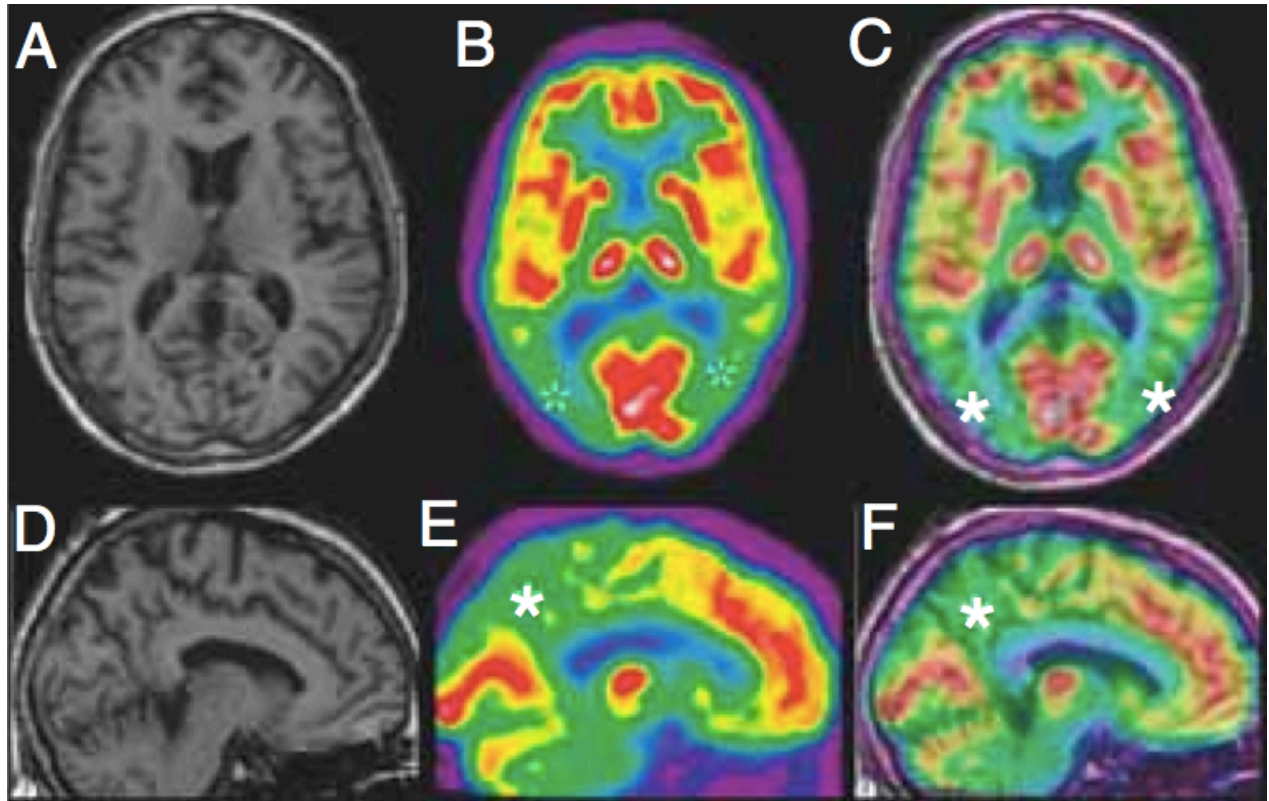
ANNEXES

Figure 9. Etapes nécessaires à la réalisation d'une TEP.



www.stacommunications.com/customcomm/Backissue_pages/AD_Review/adPDFs/2008/janvier2008/18.pdf

Figure 10. Images IRM (A, D), TEP au ^{18}F -FDG (B, E) et TEP/IRM fusionnées (C, F) obtenues chez un sujet de 70 ans atteint de MA.

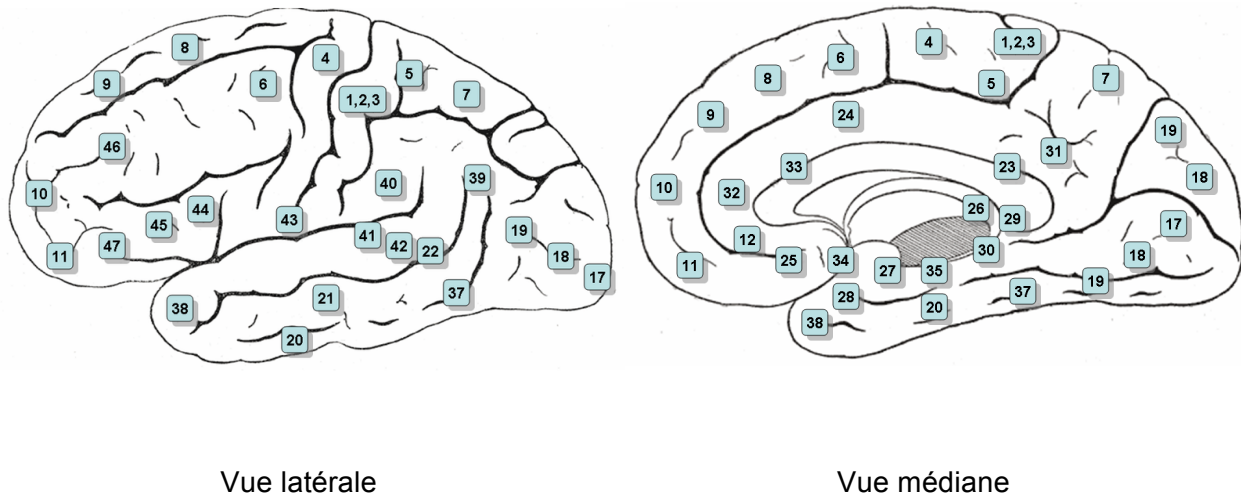


www.stacomcommunications.com/customcomm/Backissue_pages/AD_Review/adPDFs/2008/janvier2008/18.pdf

* Hypométabolisme des jonctions temporo-pariétales postérieures (B et C) et du corps calleux postérieur (E et F).

Figure 11. Cartographie des aires de Brodmann.

www.alzheimer-adna.com/_Lexique/B_dossier/Brodman.html



Aire de Brodmann 1-3 : Région rolandique. Aires sensibles primitives. Elles appartiennent au lobe pariétal. Elles constituent l'aire sensitive principale ou gyrus post-central ou cortex somatosensible. Par exemple, les sensibilités cutanées superficielles et profondes se projettent respectivement dans les aires 3 et 2. L'aire 2 enregistre également de façon continue la position et les mouvements des membres.

Aire de Brodmann 4 : Aire motrice primaire, elle appartient au lobe frontal.

Aire de Brodmann 5 : Aires sensibles associatives. Elles appartiennent au lobe pariétal. Elles permettent la reconnaissance au toucher d'objets familiers, les yeux bandés (stéréognosie). La perte de cette capacité peut être liée à une lésion au niveau du cortex pariétal.

Aire de Brodmann 6 : Cortex prémoteur subdivisé en aire prémotrice et aire motrice supplémentaire. Il appartient au lobe frontal. Il favorise la coordination harmonieuse des mouvements automatiques et volontaires nécessaires à la réalisation d'un geste complexe.

Aire de Brodmann 7 : Cortex pariétal supérieur. Région impliquée dans la vision spatiale.

Aire de Brodmann 8 : Aire frontale supérieure impliquée dans l'oculomotricité et les modifications pupillaires. Activée lors de tâches de discrimination visuelle.

Aire de Brodmann 9 – 12 : Aires frontales associatives. Ces régions ont un rôle essentiel dans les fonctions intellectuelles et psychiques les plus élevées. Par exemple, elles sont importantes dans la concentration, les critères moraux et sociaux et le comportement. Ainsi, dans certains cas de névroses obsessionnelles ou d'anxiété, de schizophrénie ou de douleurs rebelles, des interventions chirurgicales étaient réalisées pour éliminer ces régions du lobe frontal (lobotomie).

frontale), en particulier les aires 9 et 10. Ces deux dernières sont aussi activées lors de tâches de discrimination auditive. Les aires 9-11 auraient également un rôle régulateur de la motricité. L'aire 12 est particulièrement impliquée dans la mémoire des traits et des caractéristiques des objets.

Aire de Brodmann 11 et 12 : Région du cortex préfrontal impliquée dans la mémoire des traits et caractéristiques des objets.

Aire de Brodmann 13 et 14 : Aires agranulaires situées sur la face intérieure du lobe frontal. Elles seraient impliquées dans le contrôle du mouvement respiratoire et de la vasomotricité.

Aire de Brodmann 15 et 16 : Aires agranulaires de l'insula.

Aire de Brodmann 17 : Aire visuelle primaire. Elle est située au niveau du pôle occipital. Sa destruction provoque des amputations du champ visuel ou la cécité totale. Au contraire, son excitation provoque des hallucinations visuelles (scintillements, éclairs, etc...).

Aire de Brodmann 18 et 19 : Cortex visuel associatif. Il est situé au niveau du lobe occipital. Une lésion au niveau de ces aires peut entraîner des troubles de l'orientation spatiale et une désorganisation visuelle.

Aire de Brodmann 20 – 21 – 22 : Aires temporales associatives (inférieure, médiane, supérieure). Ces régions jouent un rôle dans la perception et la mémoire.

Aire de Brodmann 23 : Cortex cingulaire ventral antérieur. Cortex limbique.

Aire de Brodmann 24 : Cortex cingulaire ventral antérieur. Des expériences d'excitation et de destruction de l'aire 24 semble indiquer qu'elle joue un rôle dans les réactions émotionnelles, la dilatation des pupilles, l'érection des poils, des modifications cardiovasculaires variables. Son excitation peut par exemple conduire à un arrêt respiratoire et une perte de tonus musculaire (inhibition de la motricité volontaire).

Aire de Brodmann 25 : Cortex septal. Lobe frontal.

Aire de Brodmann 26 : Cortex « ectosplénial ».

Aire de Brodmann 27 : Présubiculum, lobe temporal. Cortex limbique.

Aire de Brodmann 28 : Cortex entorhinal. Cette aire limbique reçoit des projections nerveuses de toutes les régions du néocortex et envoie à son tour des projections vers l'hippocampe.

Aire de Brodmann 29 : Cortex « rétrosplénial » cingulaire.

Aire de Brodmann 30 : Partie du cortex cingulaire. Cortex limbique.

Aire de Brodmann 31 : Cortex cingulaire dorsal postérieur. Cortex limbique.

Aire de Brodmann 32 : Cortex cingulaire dorsal antérieur. Cortex limbique.

Aire de Brodmann 33 : Partie du cortex cingulaire antérieur. Lobe frontal.

Aire de Brodmann 34 : Région hippocampique.

Aire de Brodmann 35 – 37 : Gyrus fusiforme. Correspond à la 4ème circonvolution temporale. Aire impliquée dans les processus mnésiques (de la mémoire).

Aire de Brodmann 36 : Cortex ectorhinal (parahippocampique).

Aire de Brodmann 37 : Gyrus fusiforme (impliqué dans la mémoire).

Aire de Brodmann 38 : Aire temporale associative. Temporal antérieur. Région limbique. Une excitation de cette région va provoquer une augmentation de la pression artérielle.

Aire de Brodmann 39 : Gyrus angulaire. Lobe pariétal inférieur. Des lésions dans cette région vont provoquer une aphasie de conduction, et une aphasie de Wernicke s'il y a également des lésions dans le cortex temporal (aire de Brodmann 22): les mots sont entendus normalement mais le patient est incapable de comprendre leur signification. De même, il peut y avoir une cécité verbale: incompréhension du langage écrit alors que la vision est normale.

Aire de Brodmann 40 : Gyrus supramarginalis. Aire associative du cortex. Lobe pariétal inférieur.

Aire de Brodmann 41 et 42 : Aire auditive primaire du gyrus de Heschl. Située dans le cortex temporal supérieur, en position postérieure et interne sur la circonvolution temporale T1 (voir aire de Brodmann 20-22). Une destruction unilatérale va provoquer une baisse significative de l'acuité auditive; une destruction totale provoque la surdité.

Aire de Brodmann 42 : Cortex auditif secondaire. Il appartient au lobe temporal, circonvolution supérieure T1, partie interne. Cette aire enregistre les sons sans les interpréter.

Aire de Brodmann 43 : Cortex gustatif.

Aire de Brodmann 44 (pars operculaire) et 45 (pars triangulaire) : Ces régions sont aussi regroupées sous le terme d'**aire de Broca**. Elles appartiennent au lobe frontal. Une lésion dans cette partie du cerveau peut être responsable d'une aphasie motrice. Le patient, bien qu'il puisse bouger les lèvres et la langue est dans l'impossibilité d'effectuer correctement les mouvements nécessaires à la production du langage articulé. Ce trouble est souvent accompagné d'une agraphie: impossibilité d'écrire les mots. L'aire 45 est également activée lors

de l'analyse d'informations visuelles ou auditives. Une atteinte de cette région provoque une "aphasie de Broca".

Aire de Brodmann 46 : Région du cortex frontal impliquée dans la mémoire spatiale. Rôle régulateur de la motricité, activé lors de tâches de discrimination auditive.

Aire de Brodmann 47 : Gyrus préfrontal inférieur. Partie postérieure de la face orbitaire du lobe frontal. Son excitation peut provoquer des troubles végétatifs intenses, une inhibition respiratoire et des variations de la pression artérielle. Rôle régulateur de la motricité. Activée lors de l'analyse d'informations visuelles ou auditives.

Aire de Brodmann 48 : Présubiculum. Région hippocampique.

Aire de Brodmann 49 : Parasubiculum. Région hippocampique.

Aire de Brodmann 50 : A définir.

Aire de Brodmann 51 : Cortex rudimentaire de la région prépiriforme et du tubercule olfactif.

Aire de Brodmann 52 : Insula.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU	Centre hospitalo-universitaire
HTA	Hypertension artérielle
PA	Pression artérielle
SPM	Statistical Parametric Mapping
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émission de positons
FDG	Fluorodésoxyglucose
FWHM	Full width at half maximum
OSEM	Ordered Subset Expected Minimisation
TDM	Tomodensitométrie
ANCOVA	Analyse de covariance
VOPc	Vitesse d'onde de pouls centrale
PASp	Pression artérielle systolique périphérique
PASc	Pression artérielle systolique centrale
PAD	Pression artérielle diastolique
PPc	Pression pulsée centrale
PPp	Pression pulsée périphérique
PAM	Pression artérielle moyenne
GTA	Gros troncs artériels
AIx	Index d'augmentation
RVP	Résistances vasculaires périphériques
AB	Aire de Brodmann
NGC	Noyaux gris centraux
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment

RÉSUMÉ

Le remodelage cérébral induit par l'hypertension artérielle (HTA) reste mal connu chez les personnes âgées. Le but de notre étude était de préciser ce remodelage en utilisant l'imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP au ^{18}F -FDG) chez des sujets âgés sans signe ou antécédent de pathologie neurologique et qui présentaient ou non des antécédents d'HTA.

MATERIEL ET METHODES: L'examen TEP-FDG a été réalisé puis analysé par une technique quantitative voxel-à-voxel (SPM : Statistical Parametric Mapping) chez 28 sujets de plus de 64 ans (âge moyen, 75.1 ± 5.7 ans) qui avaient été prospectivement inclus dans une étude d'évaluation du remodelage cardiovasculaire (étude FICTEP) par IRM (évaluation de la compliance aortique et des résistances vasculaires périphériques) et par tonométrie d'aplanation (pression artérielle centrale, pressions pulsées, vélocité de l'onde pouls, index d'augmentation). Les analyses avec SPM ont consisté en des comparaisons inter-groupes par ANCOVA, en utilisant l'âge comme covariable et les valeurs médianes des variables quantitatives testées afin de constituer les sous-groupes.

RESULTATS: L'antécédent d'HTA n'était pas associé à des variations significatives du métabolisme cérébral. En revanche, d'importantes variations étaient observées en fonction des paramètres de pression, en particulier pour les valeurs centrales de pression systolique et de pression pulsée, permettant alors d'observer une réduction significative du métabolisme cérébral des lobes fronto-temporaux, des ganglions de la base, du cervelet et du tronc cérébral. Ce retentissement était moins systématisé et/ou moins marqué lorsqu'il était évalué en fonction des autres paramètres de pression (systolique périphérique, diastolique, moyenne), de rigidité artérielle et de résistance périphérique.

CONCLUSION: Le métabolisme cérébral fronto-temporal semble altéré chez les patients âgés lorsque les pressions systoliques ou pulsées centrales sont les plus élevées, indépendamment de l'effet de l'âge et de la présence ou non d'un antécédent d'HTA. Ceci est observé en l'absence de signe clinique d'atteinte neurologique, mais pourrait également traduire un risque de détérioration fonctionnelle ultérieure.

VU

NANCY, le 9 septembre 2013

Le Président de Thèse

NANCY, le 12 septembre 2013

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P-Y. MARIE

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6582

NANCY, le 16/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Le remodelage cérébral induit par l'hypertension artérielle (HTA) reste mal connu chez les personnes âgées. Le but de notre étude était de préciser ce remodelage en utilisant l'imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (TEP au ^{18}F -FDG) chez des sujets âgés sans signe ou antécédent de pathologie neurologique et qui présentaient ou non des antécédents d'HTA.

MATERIEL ET METHODES: L'examen TEP-FDG a été réalisé puis analysé par une technique quantitative voxel-à-voxel (SPM : Statistical Parametric Mapping) chez 28 sujets de plus de 64 ans (âge moyen, 75.1 ± 5.7 ans) qui avaient été prospectivement inclus dans une étude d'évaluation du remodelage cardiovasculaire (étude FICTEP) par IRM (évaluation de la compliance aortique et des résistances vasculaires périphériques) et par tonométrie d'aplanation (pression artérielle centrale, pressions pulsées, vélocité de l'onde pouls, index d'augmentation). Les analyses avec SPM ont consisté en des comparaisons inter-groupes par ANCOVA, en utilisant l'âge comme covariable et les valeurs médianes des variables quantitatives testées afin de constituer les sous-groupes.

RESULTATS: L'antécédent d'HTA n'était pas associé à des variations significatives du métabolisme cérébral. En revanche, d'importantes variations étaient observées en fonction des paramètres de pression, en particulier pour les valeurs centrales de pression systolique et de pression pulsée, permettant alors d'observer une réduction significative du métabolisme cérébral des lobes fronto-temporaux, des ganglions de la base, du cervelet et du tronc cérébral. Ce retentissement était moins systématisé et/ou moins marqué lorsqu'il était évalué en fonction des autres paramètres de pression (systolique périphérique, diastolique, moyenne), de rigidité artérielle et de résistance périphérique.

CONCLUSION: Le métabolisme cérébral fronto-temporal semble altéré chez les patients âgés lorsque les pressions systoliques ou pulsées centrales sont les plus élevées, indépendamment de l'effet de l'âge et de la présence ou non d'un antécédent d'HTA. Ceci est observé en l'absence de signe clinique d'atteinte neurologique, mais pourrait également traduire un risque de détérioration fonctionnelle ultérieure.

A STUDY ON THE RELATIONSHIPS BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND PRESSURE AND BRAIN FDG METABOLISM IN OLD PATIENTS WITH OR WITHOUT HISTORY OF HIGH BLOOD PRESSURE.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – MÉDECINE NUCLÉAIRE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : TEP-FDG ; Analyse voxel-à-voxel; Normalisation spatiale; Cérébral; Hypertension

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex