



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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
DE NANCY

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Florence CHAUVÉAU-BEURET

le 23 Septembre 2015

ANALYSE DES PARAMETRES EN IMAGERIE DANS LE SUIVI LONGITUDINAL DE
LA COHORTE ADELAHYDE
(sujets âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives)

Examineurs de la thèse :

Président : M. le Professeur Serge BRACARD

Juges : M. le Professeur Athanase BENETOS

M. le Professeur Jacques FELBLINGER

M. le Professeur René ANXIONNAT



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - 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-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre

GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - 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 – François PLENAT - Jean-Marie POLU -
 Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel
 RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
 Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert
 UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT
 - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone
 GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques
 LECLÈRE
 Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
 Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur
 Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT
 - Professeur Michel VIDAILHET

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 – Professeur Christo CHRISTOV

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

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 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

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 Evelyn SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

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)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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 – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

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 – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

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 – Professeure Louise TYVAERT

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 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 LOEUILLE

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 JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo

CAMENZIND

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

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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 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 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 – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

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 – 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 – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

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 – Docteur Pedro TEIXEIRA

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 – Docteur Abderrahim OUSSALAH

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 (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

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

Docteure Nelly AGRINIER

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

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

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

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

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

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

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

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 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)

DEDICACES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Serge BRACARD,
Professeur de Radiologie et Imagerie médicale

Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse et de nous confier ce sujet.

Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes.

Nous tenons à vous remercier pour votre aide et vos conseils pour ce travail mais également pour l'enseignement que vous nous avez apporté dans votre service.

Nous sommes heureux et fiers que notre formation se poursuive à vos côtés.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS,

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

Nous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Jacques FELBLINGER,

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de nous juger. Nous avons particulièrement apprécié de travailler à vos côtés pendant ces six mois au CIC IT et nous vous remercions de votre encadrement pour le Master.

Soyez ici témoin de notre très profond respect.

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT,

Professeur de Radiologie et Imagerie médicale

C'est avec spontanéité que vous avez accepté de juger notre travail, et nous vous en remercions. Vos qualités pédagogiques et humaines sont exemplaires.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A Pierre Antoine,

*Pour ton soutien inconditionnel et quotidien, ton optimisme rassurant et motivant et pour toute ton affection,
Tendre merci.*

A mes parents, *tellement attentionnés,*

Vous m'avez encouragé tout au long de mes études. Grâce à vous, tout est toujours plus facile. Je ne vous dirai jamais assez merci.

A Anne-Laure, ma soeur et consoeur préférée,

Merci encore d'avoir tracé la route, ta volonté et ta motivation sont entraînantes!

A mes grands-parents, *merci pour votre soutien et pour l'intérêt que vous portez à mon travail*

A mes beaux-parents, Jack et Anne, ma belle-sœur et mes beaux-frères, Virginie et Raphael, Yann, *merci pour votre gentillesse et vos encouragements*

A Arthur, Paul, Théo, Valentin et Valentine, *vous êtes mes petits trésors.*

A Anais, Cécile, Claire, Coco, Elise, Eve, Marie Mad,

Nous avons commencé nos études de médecine ensemble. Merci pour votre amitié qui résiste aux kilomètres. C'est toujours un grand moment de joie de se retrouver !

A Aurélie, Camille, Dorine, Magali, Marie,

Les (ex-) dijonnaises, merci pour cette amitié si fidèle ! Ca sera toujours avec plaisir que je vous raconterai mes anecdotes et curiosités médicales.

A mes amis nancéiens,

A Anne So et Brice, *parce que notre amitié a si vite sonné comme une évidence,*

A Marie, Mélanie, Sarah, Steph, Marine, Rémi, Radwan, Simon, à mes cointernes et amis devenus de jeunes chefs, ... à tous mes compagnons de stage, de DIU...

Pour tous ces beaux moments partagés, à l'hôpital et en dehors, merci

Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour la suite

À mes Maîtres d'internat ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont fait partager leur savoir et leurs expériences,

A Gabriela Hossu et Emilien Micard : *vos compétences, votre gentillesse et votre disponibilité ont été une grande aide à la réalisation de ce travail.*

Au Docteur Emmanuelle Schmitt,

Pour tout ce que tu m'as appris et que tu m'apprendras encore

Quel plaisir de travailler à tes côtés !

A l'équipe de neuroradiologie de Nancy, et notamment au Professeur Marc Braun, à Sophie, Anne-Laure, Charlotte, Laure, Marie-Alexia, Jean Even, Grégory

Pour m'avoir fait découvrir et aimer la neuroradiologie

Je suis heureuse de vous retrouver prochainement !

À l'ensemble de mes collègues, médecins, internes, manipulateurs et secrétaires, infirmières, avec qui j'ai travaillé, au service d'Imagerie Guilloz, au CIC-IT, à la clinique Majorelle, à l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, au service d'Imagerie de Brabois Adultes, au centre de rééducation Florentin.

Merci pour ces enrichissantes rencontres !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

Article :

<u>INTRODUCTION :</u>	15
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODES :</u>	16
Sujets	16
Evaluation clinique des fonctions cognitives	17
Imagerie par résonance magnétique.....	17
Analyse et traitement des images	18
Analyse statistique	18
<u>RÉSULTATS :</u>	19
<u>DISCUSSION :</u>	21
<u>PERSPECTIVES ET CONCLUSION :</u>	23
<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	25

Annexes :

1/Diffusivité moyenne	34
Contexte.....	34
Matériel et méthodes.....	36
Résultats.....	36
Discussion.....	37
Perspectives et conclusion.....	38
Bibliographie.....	40
2/Tests neuropsychologiques.....	45
Test de Benton.....	45
Test de fluence verbale.....	47
Test de mémoire de Grober et Buschke.....	49

Liste des abréviations :

BET : *Brain Extraction Tool*

DTI : *Diffusion Tensor Imaging*, imagerie en tenseur de diffusion

FA : *Fractional Anisotropy*, fraction d'anisotropie

FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

MD : *Mean Diffusivity*, diffusivité moyenne

SMC : *Subjective Memory Complaints*, plaintes mnésiques subjectives

Imagerie de tenseur de diffusion et troubles cognitifs débutants du sujet âgé hypertendu : une méthode d'évaluation par classes de fraction d'anisotropie, quantitative et automatisée.

Introduction :

De nombreuses études ont montré que l'altération de la substance blanche est associée à un risque accru de troubles cognitifs[1], de démence et de décès[2]. En Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), l'atteinte de la substance blanche est actuellement évaluée en pratique clinique par des séquences de type FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) ou pondérées en T2. Sur ces séquences, la substance blanche pathologique apparaît en hypersignal, aussi appelée leucoaraïose (Fig.1). Plusieurs études semblent démontrer que ces hyperintensités sous estiment l'altération du parenchyme[3,4,5], et seraient entourées d'une « pénombre » de tissu plus subtilement atteint[6]. Les zones en hypersignal ne seraient que le point le plus altéré d'une pathologie beaucoup plus étendue.

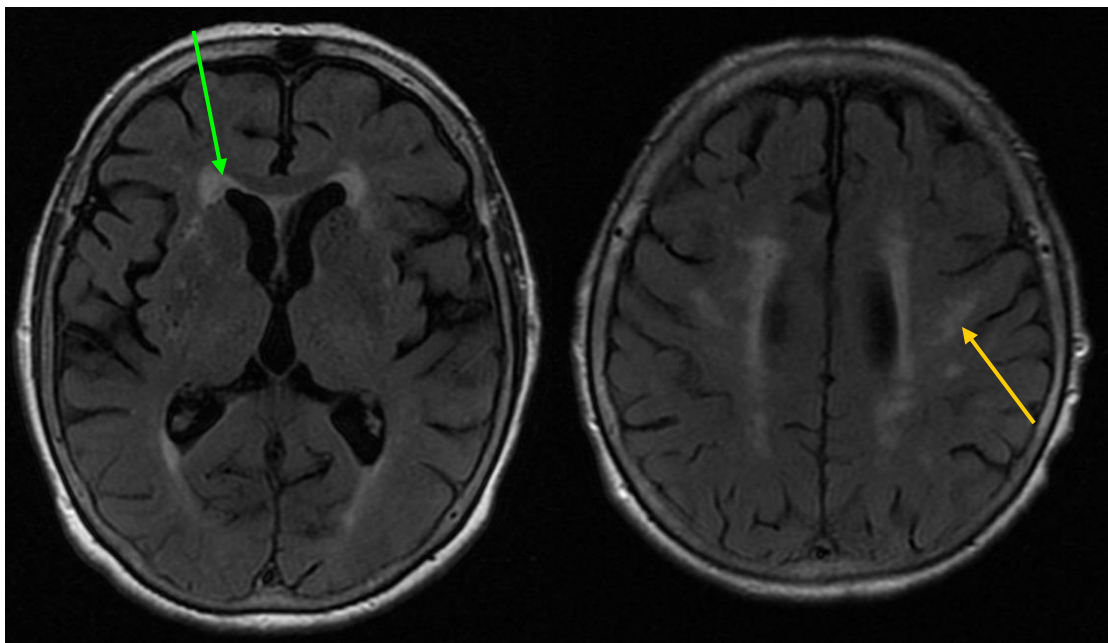


Figure 1 : exemple d'IRM cérébrale en séquence FLAIR. La substance blanche pathologique apparaît en hypersignal en région périventriculaire (flèche verte) et profonde (flèche jaune). Score de Fazekas évalué à 5/6.

L'imagerie de diffusion, permettant l'étude des mouvements des molécules d'eau, est une technique d'IRM prometteuse d'analyse microstructurale plus précise du parenchyme cérébral. La microarchitecture particulière des fibres nerveuses de la substance blanche est à l'origine d'une anisotropie de diffusion : la diffusion des molécules d'eau est privilégiée dans le sens des fibres, et restreinte perpendiculairement aux fibres. L'imagerie de tenseur de diffusion (DTI) permet d'évaluer un paramètre quantitatif : la fraction d'anisotropie (FA).

La FA étudie la direction des molécules d'eau selon un axe privilégié et reflète ainsi le degré d'organisation microstructurale, d'alignement et d'intégrité des fibres. Elle correspond avec une valeur variant de 0, si la diffusion est égale dans toutes les directions, à 1 si la diffusion est selon un axe unique (Fig 2.).

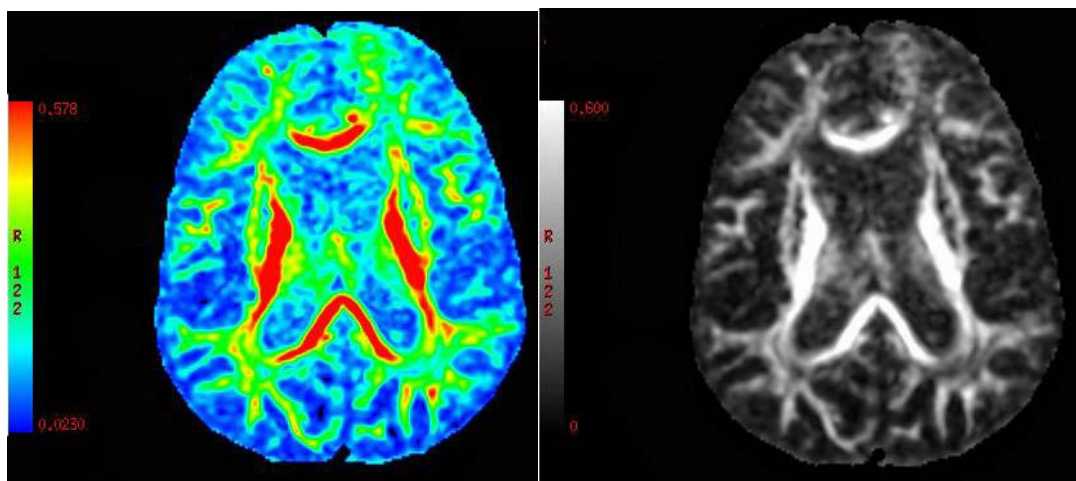


Figure 2 : exemple de cartographies couleur (à gauche) et en niveau de gris (à droite) de fraction d'anisotropie (FA). Les pixels se rapprochant du rouge ou du blanc sont ceux avec les valeurs de FA les plus élevées.

D'après de nombreuses études, la désorganisation microstructurale de la substance blanche et le vieillissement s'accompagnent d'une diminution des valeurs de FA, corrélée à la perte de la myéline de la substance blanche et à la dégénérescence axonale [7,8,9]. Des valeurs de FA pathologiques ont été décrites[5,10,11].

Ainsi, à partir de ces données de la littérature[5,9,10,11,12,13], nous faisons l'hypothèse que le tissu cérébral peut être segmenté en classes de FA (Fig.3), représentant chacune des compartiments tissulaires (substance blanche

pathologique, substance blanche normale, substance grise et liquide céphalorachidien).

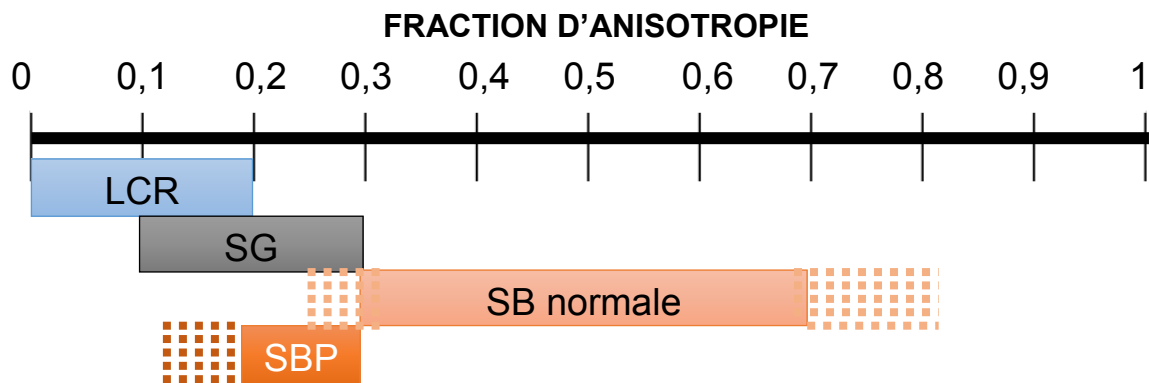


Figure 3 : valeurs normales et pathologiques de fraction d'anisotropie (SG = substance grise, SB = substance blanche, SBP= substance blanche pathologique, LCR= liquide céphalorachidien)

L'objectif était d'évaluer s'il existait une association entre la sur ou sous-représentation de classes de FA et la sévérité des troubles cognitifs de sujets âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives, et de déterminer si la fraction d'anisotropie permettait de prédire les patients à haut risque d'évolution défavorable.

Matériel et Méthodes :

- **Sujets**

Les sujets étaient les participants des études ADELAHYDE* I et II ayant bénéficié d'une IRM lors de ces deux études (*Analyse des **DE**terminants génétiques et environnementaux de la **L**eucoaraiose dans une population de sujets **A**gés **H**ypertendus présentant des troubles cognitifs **DE**butants ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01351961). Le design de l'étude ADELAHYDE I a déjà été écrit ailleurs[14].

En résumé, entre 2001 et 2005, le Centre d'Investigations Cliniques de Nancy a réalisé une étude, ADELAHYDE I, portant sur 378 sujets, âgés de 60 à 85 ans, hypertendus et présentant des plaintes mnésique subjectives (SMC) mais sans démence. Les SMC ont été définies par un score de Mc Nair supérieur à 15 (version française révisée et validée de 26 items). Les sujets avec suspicion de démence (Mini-mental State Examination, MMSE, score de 24 maximum pour les faibles niveaux d'éducation, et 26 maximum pour les hauts niveaux d'éducation), de dépression (score de Geriatric Depression Scale supérieur à 10), d'alcoolisme chronique, de toxicomanie, ou sous traitement influençant l'évaluation cognitive (narcoleptiques, antiépileptiques, traitements psychotiques) n'ont pas été inclus dans cette étude. Parmi les 378 sujets, 353 ont réalisé une IRM encéphalique avec une séquence FLAIR et une séquence de diffusion (première visite, V1).

Entre Avril 2011 et Novembre 2013, parmi les 378 sujets initiaux, 114 sujets ont réalisé une seconde IRM entrant dans le cadre de l'étude ADELAHYDE II, avec une séquence FLAIR et une séquence DTI (deuxième visite, V2). Les autres sujets étaient perdus de vue ou ont refus la deuxième visite (196 sujets) ou décédés (51 sujets).

Ces deux études ont été approuvées par le comité local d'éthique et tous les patients ont signé un consentement éclairé.

- Evaluation clinique des fonctions cognitives

Une batterie de tests neuropsychologiques a été réalisée par une équipe de psychologues entraînés dont l'évaluation des capacités d'encodage, de stockage et récupération par le test de mémoire de Grober et Buschke aussi appelé test de rappel libre-indicé[15], l'évaluation des fonctions visuospatiales et de la mémoire visuelle par le test de rétention visuelle de Benton[16], et celle de la mémoire à long terme et la fonction exécutive par le test de fluence verbale lexicale[17].

- Imagerie par résonance magnétique

Les images ont été acquises sur une IRM 1.5T (Signa HDxt ; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) avec antenne tête à 8 canaux (Invivo Corp, Orlando, FL). La séquence DTI était une séquence single-shot pulsed-gradient spin-echo echo-planar, en coupes axiales. Le nombre de directions des gradients d'encodage était de 15 ou 25. Les autres paramètres du DTI étaient : temps de répétition/temps d'écho : 9600ms/71,5-99,7 ms, matrice : 128x128 cm, Nex = 1, épaisseur de coupe/intervalle = 5/5,5 mm, facteur $b = 1000\text{s/mm}^2$. Une séquence FLAIR a été réalisée avec une épaisseur de coupe de 5 mm. Les coupes couvraient l'ensemble du cerveau à partir du vertex et incluait le cervelet.

- Analyse et traitement des images

Séquence FLAIR : la leucoaraïose a été évaluée sur ces séquences par un neuroradiologue expérimenté grâce à l'échelle semi-quantitative de Fazekas and Schmidt[18].

Séquence de diffusion : une analyse du DTI a été réalisée à partir du logiciel FSL (Analysis Group, FMRI, Oxford University, Oxford, UK ; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Grâce à l'outil EddyCurrentCorrection, les artefacts induits par les courants de Foucault et par les mouvements de la tête ont été corrigés. Puis l'outil Brain Extraction Tool (BET) a permis de retirer la boîte crânienne et les tissus extra-cérébraux. Enfin, le tenseur de diffusion a été estimé par un algorithme ordinaire des moindres carrés grâce à la Toolbox Diffusion.

Les valeurs FA ont été obtenues à partir des cartes de diffusion traitées avec le logiciel Matlab.

Les valeurs de FA sont regroupées en 4 classes :

- classe 1 : $FA < 0,2$
- classe 2 : $0,2 \leq FA < 0,3$
- classe 3 : $0,3 \leq FA < 0,7$
- classe 4 : $0,7 \leq FA \leq 1$

A partir des données de la littérature, nous faisons l'hypothèse que les valeurs de FA de la substance blanche normalement structurée se répartissent essentiellement au sein des classes 3 et 4, que la substance blanche déstructurée a des valeurs qui se répartissent majoritairement au sein de la classe 2 et la substance grise au sein des classes 1 et 2 (Fig.4). Le LCR est essentiellement représenté par la classe 1 et dans une moindre mesure par la classe 2.

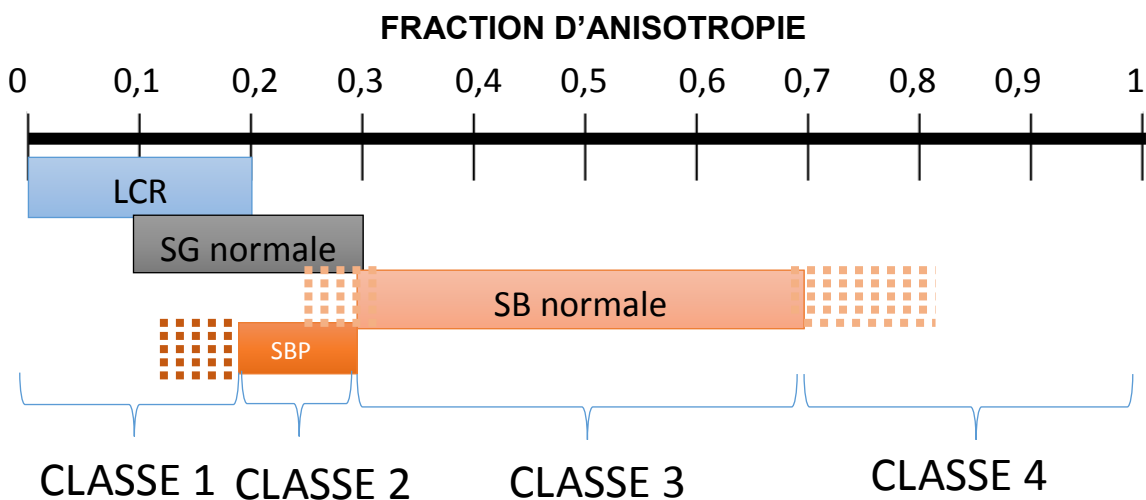


Figure 4 : classes de fraction d'anisotropie (SG = substance grise, SB = substance blanche, SBP= substance blanche pathologique, LCR= liquide céphalorachidien)

Pour un sujet donné, l'importance relative de chaque classe est exprimée en pourcentage de la masse cérébrale analysable (pixels %).

- Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R® (R Development Core Team, 2015), avec un seuil de significativité fixé à $p = 0,05$.

Tout d'abord, les corrélations brutes entre l'importance relative des classes de FA, l'âge et le score de leucoaraïose (Fazekas) ont été analysées par le test non paramétrique de Spearman.

Puis, l'étude des relations entre l'importance relative des classes de FA et les tests neuropsychologiques (score composite de fluence verbale, score composite de rétention visuelle et score de rappel total du test de Grober et Buschke) a été réalisée à l'aide de modèles de régression linéaire multivariée en ajustant sur les différents facteurs : âge $\leq$ ou > 75 ans, sexe, pression artérielle systolique moyenne, pression artérielle diastolique, ancienneté de l'hypertension artérielle, diabète, tabagisme, score de Fazekas. A l'aide d'une méthode interactive d'élimination progressive (backward selection), un modèle final est sélectionné en conservant uniquement les variables significatives. L'analyse de la variation entre les deux visites des classes de FA et des tests neuropsychologiques a été réalisée par le test de Wilcoxon.

L'étude de la relation entre l'importance relative des classes de FA de la première visite et les tests neuropsychologiques de la seconde visite a été réalisée en utilisant un modèle de régression linéaire multivariée (en ajustant sur les facteurs décrits précédemment).

Résultats :

- Caractéristiques de la population étudiée au sein de la cohorte ADELAHYDE II :

Parmi les 378 sujets inclus dans la cohorte ADEALHYDE I, 131 sujets ont été inclus pour l'étude ADEALHYDE II. Les autres sont décédés (51 sujets) avant la seconde visite ou ont été perdus de vue (66 sujets) ou ont refusé la seconde visite (130 sujets). Cette étude analyse un sous-groupe de 111 sujets d'ADEALHYDE II.

Un organigramme de la procédure d'inclusion est présenté (Fig.5).

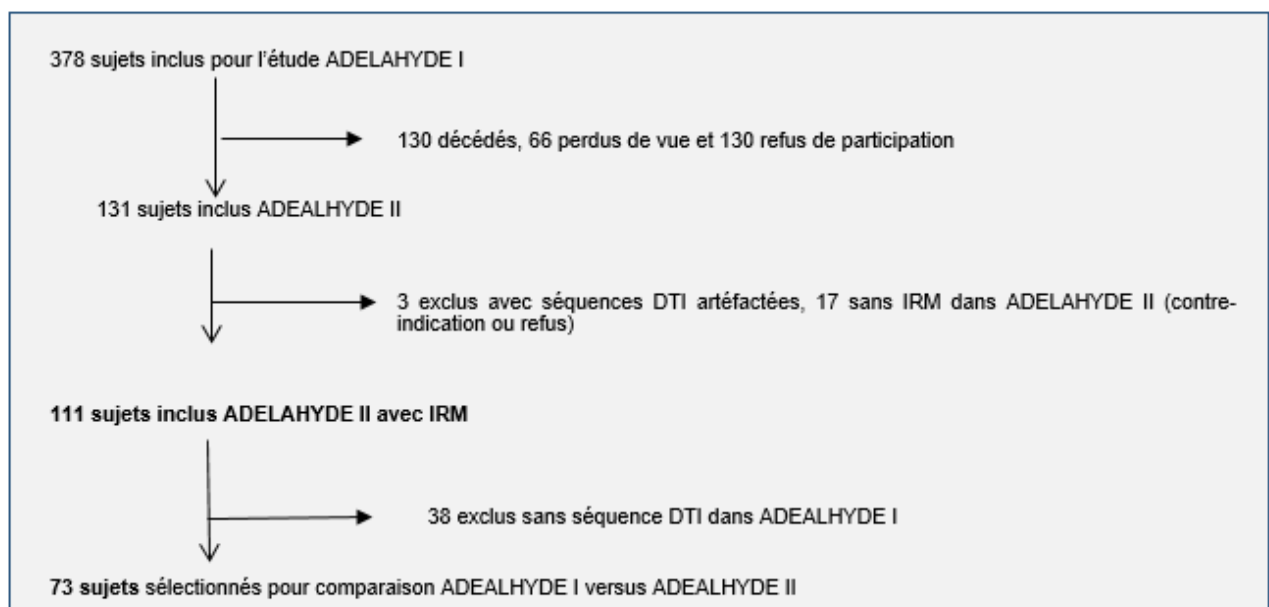


Figure 5 : Données d'inclusion

Ce sous-groupe ne différait pas significativement de la cohorte ADELAHYDE II sur les principales caractéristiques (âge, sexe, score de leucoaraïose, facteurs de risques cardiovasculaires et tests neuropsychologiques). Seules la fréquence cardiaque (63,7 battements par minute pour les sujets inclus versus 59,8, $p=0,03$) et l'hypertrophie ventriculaire gauche (1% versus 4%, $p=0,02$) étaient significativement différentes (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population étudiée (seuil de significativité : *p<0,05)

	Population étudiée	Sujets de la population initiale non inclus dans la présente étude	p
Nombre de sujets	111	20	
Age (année)	75,12 ±5,42	77,55 ±6,38	0,12
Sexe masculin	45%	65%	0,16
Education : secondaire/étude supérieure	73%	80%	0,28
Diabète	15%	17%	1,00
Fumeur	5%	4%	1,00
LDL Cholesterol (g/l)	1,19 ± 0,34	1,21 ± 0,30	0,80
Triglycerides (g/l)	1,21± 0,51	1,51 ± 0,74	0,09
Glycémie (g/l)	1,14 ± 0,66	1,07 ± 0,20	0,37
Pression systolique moyenne (mmHg)	140,59 ± 17,92	132,7 ± 15,80	0,05
Pression diastolique moyenne (mmHg)	72,59 ± 9,39	69,75 ±10,18	0,25
Fréquence cardiaque moyenne (bpm)	63,7	59,8	<0,05 *
Ancienneté de l'HTA (années)	20,67 ± 7,91	24,25 ± 9,12	0,11
Epaisseur intima-média (carotide interne droite en mm)	0,75 ± 0,38	0,64±0,22	0,09
Présence d'une plaque carotidienne	27%	20%	0,70
eGFR (MDRD, ml/min/1.73 m2)	72,65 ± 13,61	66,53 ± 19,85	0,27
Microalbuminurie (mg/L)	33,35±93,36	46,69±144,43	0,70
Hypertrophie ventriculaire gauche (ECG)	1%	4%	<0,05 *
Score de Fazekas	3,27± 1,57	3,00 ± 1,00	0,69
Score de fluence verbale (score composite)	-0,04±122	-0,17±1,35	0,69
Score de rétention visuelle (score composite)	-2,18±2,24	-1,66±2,50	0,39
Score de rappel total (libre + indicé)	44,08±5,97	44,05±4,54	0,97

- Corrélations simples entre classes de FA, âge et score de Fazekas :

Il existait une corrélation significative entre l'âge et toutes les classes de FA. La corrélation entre FA et le score de leucoaraïose était significative pour toutes les classes de FA sauf la classe 2 (Tableau 2 et Fig 6.).

Tableau 2 : Corrélations simples entre FA, âge et score de Fazekas.

Seuil de significativité : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

AGE

FA	Coefficient de corrélation (Spearman)	Intervalle de confiance (inférieure)	Intervalle de confiance (supérieure)	Valeur de p
Classe1	0,44	0,26	0,59	<0,001***
Classe2	-0,23	-0,41	-0,05	<0,05*
Classe3	-0,48	-0,63	-0,32	<0,001***
Classe4	-0,32	-0,49	-0,14	<0,001***

SCORE DE FAZEKAS

FA	Coefficient de corrélation	Intervalle de confiance (inf)	Intervalle de confiance (sup)	Valeur de p
Classe1	0,25	0,06	0,45	<0,01**
Classe2	0,11	-0,09	0,31	0,24
Classe3	-0,37	-0,53	-0,20	<0,001***
Classe4	-0,32	-0,48	-0,14	<0,001***

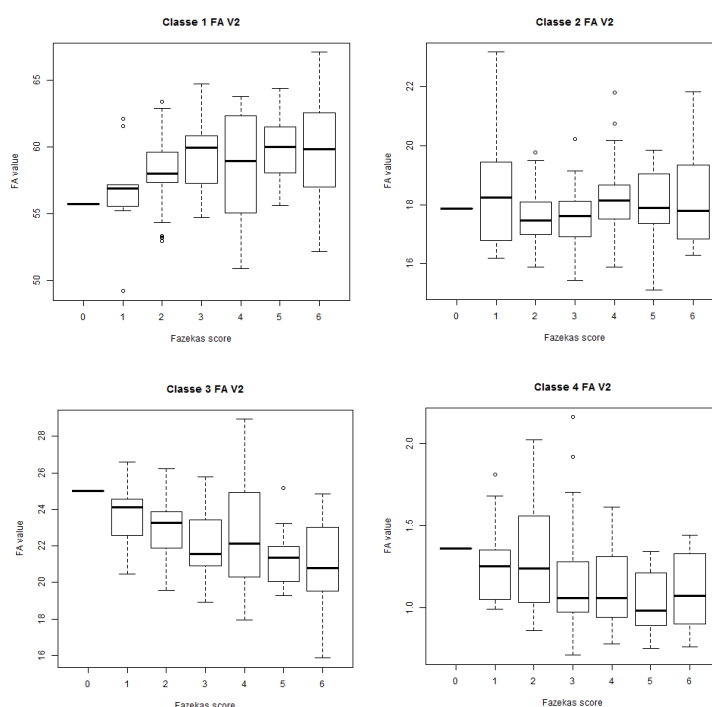


Figure 6 : graphique boxplot de la proportion au sein de chaque classe de FA en fonction du score de Fazekas

- Modèles de régression linéaire :

La classe 2 était significativement associée au score de fluence verbale et les classes 1, 3 et 4 étaient significativement associées au score de mémoire de Grober et Buschke (Tableau 3). Le score de rétention visuelle n'était pas significativement associé aux classes de FA.

Tableau 3 :

Analyse de l'association entre classes de FA et tests neuropsychologiques en V2.

Modèle obtenu en éliminant tous les effets non significatifs y compris les effets des facteurs d'ajustement.

Ajustement sur les facteurs : âge $\leq$ ou $>$ 75 ans, sexe, pression artérielle systolique moyenne (PAS), pression artérielle diastolique, ancienneté de l'hypertension artérielle (Anc. De l'HTA), diabète, tabagisme, score de Fazekas.

p : probabilité du test de l'effet du facteur restant dans le modèle de régression

Seuil de significativité : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

1/ Analyse des facteurs associés à la fluence verbale

	CR	p
Intercept	1,65 ($\pm 1,64$)	0,31
Classe 2 de FA	-17,66 ($\pm 7,87$)	$<0,05^*$
Rappel total	0,04 ($\pm 0,02$)	$<0,05^*$
Anc. l'HTA	-0,02 ($\pm 0,01$)	0,08

2/ Analyse des facteurs associés au score de rappel total de Grober et Buschke

	CR	p
Intercept	63,57 ($\pm 9,25$)	$<0,001^{***}$
Classe 1 de FA	-38,03 ($\pm 16,05$)	$<0,05^*$
Sexe	2,06 ($\pm 1,13$)	0,07
Fluence verbale	0,74 ($\pm 0,43$)	0,08
Rappel libre	-1,19 ($\pm 0,44$)	$<0,01^{**}$
Anc. de l'HTA	0,10 ($\pm 0,07$)	0,14
Rétention visuelle	-0,41 ($\pm 0,23$)	0,07

	CR	p
Intercept	26,76 ($\pm 5,84$)	$<0,001^{***}$
Classe 3 de FA	64,07 ($\pm 23,31$)	$<0,01^{**}$
Sexe	2,04 ($\pm 1,11$)	0,06
Fluence verbale	0,60 ($\pm 0,43$)	0,16
Rappel libre	-1,14 ($\pm 0,43$)	$<0,01^{**}$
Anc. de l'HTA	0,11 ($\pm 0,07$)	0,11
Rétention visuelle	-0,43 ($\pm 0,23$)	0,06

	CR	p
Intercept	30,04 ($\pm 5,31$)	$<0,001^{***}$
Classe 4 de FA	372,05 ($\pm 172,94$)	$<0,05^*$
Sexe	2,33 ($\pm 1,16$)	$<0,05^*$
Fluence verbale	0,66 ($\pm 0,44$)	0,13
Rappel libre	-1,32 ($\pm 0,43$)	$<0,01^{**}$
Anc. de l'HTA	0,10 ($\pm 0,07$)	0,13
Rétention visuelle	-0,41 ($\pm 0,24$)	0,08
PAS	0,09 ($\pm 0,06$)	0,11

- Analyse de la variation des paramètres de diffusion et des tests neuropsychologiques entre les deux visites :

73 sujets (36 hommes, 37 femmes) de la cohorte ADEALHYDE II ont été inclus pour cette analyse.

Le délai moyen entre les deux IRM était de 7,6 +/- 0,7 ans (min=5,7, max=9).

Comme attendu, il y avait une différence significative pour les paramètres de diffusion entre V1 et V2 ainsi que pour les tests neuropsychologiques : score de fluence verbale et score de rétention visuelle (Tableau 4). Seul le score de mémoire de Grober et Buschke n'était pas significativement différent entre les deux visites. Le score de leucoaraïose de Fazekas était également significativement plus élevé à la seconde visite (4,26 versus 1.89 s, $p<0.001$).

Tableau 4 : Comparaison des paramètres de diffusion entre la visite 1 (V1) et la visite 2 (V2)

FA	Visite 1 Moyenne et écart-type	Visite 2 Moyenne écart-type	Valeur de p
Classe1.V1/Classe1.V2	48.31±5,78	58,21±3,32	<0,001***
Classe2.V1/Classe2.V2	20.47±1,41	17,90±1,55	<0,001***
Classe3.V1/Classe3.V2	29.28±4,30	22,62±2,24	<0,001***
Classe4.V1/Classe4.V2	1.93±0,87	1,25±0,31	<0,001***

- Modèles de régression linéaire :

Les classes 1, 2 et 4 en première visite étaient significativement associées au score de mémoire de Grober et Buschke lors de la deuxième visite (Tableau 5). La classe 2 en première visite était significative associée au score de fluence verbale de la deuxième visite.

Tableau 5 : Analyse de l'association entre classes de FA en V1 et tests neuropsychologiques en V2 : modèles de régression linéaire.

Ajustement sur les facteurs : âge $\leq$ ou $>$ 75 ans, sexe, pression artérielle systolique moyenne PAS, pression artérielle diastolique, ancienneté de l'hypertension artérielle (Anc. De l'HTA), diabète, tabagisme, score de Fazekas.

Seuil de significativité : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

1/Analyse des facteurs associés au score de rappel total V2

	Coefficient de régression (+ écart-type)	p
Intercept	836,70 $\pm$ 365,67	<0,05*
Classe 1 V1	-803,07 $\pm$ 368,07	<0,05*
Classe 2 V1	-712,72 $\pm$ 332,98	<0,05*
Classe 4 V1	-1018,43 $\pm$ 444,44	<0,05*
Sexe	2,67 $\pm$ 0,97	<0,01**
Age>75 ans	-1.51 $\pm$ 1.01	0.13

2/Analyse des facteurs associés au score de fluence verbale V2

	Coefficient de régression (+ écart-type)	p
Intercept	5,46 $\pm$ 2,18	<0,05*
Classe 2 V1	-23,61 $\pm$ 10,34	<0,05*
Fumeur	-0,49 $\pm$ 0,30	0,11

Discussion :

L'enjeu chez les âgés hypertendus avec des troubles cognitifs débutants est de dépister au plus tôt une altération du parenchyme cérébral avant que des lésions sévères ne s'installent et qu'un syndrome démentiel ne se constitue. La DTI permet d'objectiver la proportion des différents compartiments tissulaires cérébraux, notamment la substance blanche normale ou déstructurée. L'objectif de cette étude était d'étudier la relation entre les performances cognitives et la sur- ou sous-représentation de certaines classes de valeurs de FA chez ces sujets à risque.

Nous avons pu observer que les répartitions des classes de FA étaient corrélées à l'âge. Le vieillissement cérébral normal s'accompagne d'une part d'une diminution de la quantité de substance blanche normalement structurée, et d'autre part d'une augmentation de la quantité de LCR (reflet indirect de l'atrophie cérébrale). Comme attendu, nous avons pu constater que la classe représentant le compartiment LCR, classe 1 de FA, avait une corrélation positive avec l'âge. Les classes représentant le compartiment de substance blanche normalement structurée, classes 3 et 4 de FA, avaient une corrélation négative avec l'âge. De même, dans la phase longitudinale de l'étude, nous avons pu observer une augmentation significative des classe 1 de FA, et une diminution significative des classes 3 et 4 de FA entre la première visite et la seconde à environ huit ans d'intervalle.

La proportion de tissu cérébral au sein de chaque classe peut ainsi préciser l'organisation structurelle globale du cerveau à un moment donné mais également être utile dans le suivi longitudinal d'une altération structurelle. Nous avons porté un intérêt particulier au compartiment représentant la substance blanche puisqu'il est actuellement reconnu que la dégradation cognitive liée à l'âge est corrélée à l'importance de l'altération de ce tissu [1]. A partir de la littérature [5,9,10,11,12,13], nous avons fait l'hypothèse que la substance blanche normale a des valeurs se rapprochant le plus de la classe 3 de FA (FA=0.3-0.7). Alors que le tissu cérébral déstructuré se rapproche davantage des valeurs de la classe 2 de FA (FA=0.2-0.3).

Des études précédentes ont montré une association entre la sévérité de la leucoaraïose, substance blanche pathologique apparaissant hyperintense en IRM, et celle des troubles cognitifs[2,19]. De façon concordante avec notre hypothèse, nous avons observé une corrélation entre le score de leucoaraïose et les classes de FA.

Nous avons pu constater que certaines classes de FA étaient également associées aux scores cognitifs. Ainsi, la proportion de tissu cérébral de la classe 2 de FA, représentant la substance blanche pathologique, étaient significativement associées au score de fluence verbale. Et la proportion de tissu cérébral de la classe 3 de FA, représentant la substance blanche structurée, était significativement associée au score de rappe total de Grober et Buschke. En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre ces classes et le score de rétention visuel.

L'approche longitudinale de l'étude nous a permis d'évaluer si les proportions de certaines classes de FA pouvaient être prédictives du statut cognitif des sujets huit ans plus tard. Nous avons pu observer que la proportion de tissu cérébral ayant des valeurs de FA de classe 2 (substance blanche déstructurée) à la première visite était associée au score de fluence verbale lors de la deuxième visite.

La principale limite de notre étude longitudinale est le nombre de décédés et de perdus de vue. Les caractéristiques de la population initiale (âge et nombreux facteurs de risque cardiovasculaires) expliquent le nombre important de décédés en V2. De même, ces sujets présentaient un risque non négligeable de morbidité empêchant la réalisation d'une IRM (pacemaker, difficulté de décubitus prolongé) ou conduisant au refus de la seconde visite (démence sévère, difficulté de déplacement). De plus, même si des moyens multiples ont été mises en œuvre pour les retrouver, un pourcentage non négligeable de sujets a été perdu de vue. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les sujets inclus avaient un statut cognitif favorable, les autres une évolution cognitive plus péjorative. Ainsi, cette faiblesse de l'étude pourrait expliquer l'absence d'association retrouvée entre les mesures de diffusion en V1 et certains scores cognitifs en V2.

Nos résultats montrent que le vieillissement et le déclin cognitif semblent être associés d'une part à sur-représentation de la classe 2 de FA et à une sous-

représentation de la classe 3 de FA d'autre part. L'intérêt de cette approche originale par classe est une analyse objective et quantitative de l'organisation structurale du parenchyme cérébral. La simple évaluation de la leucoaraïose par l'estimation de l'étendue des hypersignaux visibles sur les séquences pondérés T2 ou FLAIR sous-estime les altérations de la substance blanche et manque également de reproductibilité [20,21]. Notre approche originale permet de fournir des paramètres quantitatifs et reproductibles. A notre connaissance, les études précédentes en diffusion portaient sur l'utilisation de régions d'intérêt ou de la tractographie. Ces méthodes peuvent être sujettes aux variabilités de choix et de positionnement des zones d'intérêt [22] et le temps nécessaire pour réaliser une mesure fiable est souvent incompatible avec une utilisation en pratique courante.

Nous avons utilisé ici un outil entièrement automatisé. Le traitement des données et l'interprétation deviennent ainsi accessibles aussi bien aux experts du domaine qu'aux non experts. Sa reproductibilité permet également un suivi longitudinal objectif des patients.

Perspectives et conclusion :

Notre travail a un intérêt clinique puisque les résultats portant sur cette population âgée et hypertendue indiquent que l'analyse automatique des valeurs de fraction d'anisotropie pourrait aider à définir les sujets à plus haut risque de déclin cognitif. Ces résultats ouvrent de nouvelles voies de recherche clinique dans le domaine de la détection de ces sujets avant la survenue d'une démence.

En conclusion, cette étude montre l'intérêt du tenseur de diffusion dans l'exploration des troubles cognitifs en imagerie puisqu'il existait une association entre les paramètres de FA et les troubles cognitifs. La classe 3 de FA était associée à de meilleures performances cognitives tandis que la classe 2 de FA était associée à des mauvais scores de fluence verbale. La classe 2 de FA pourrait également présenter un intérêt pronostique péjoratif sur les scores de fluence verbale.

Bibliographie :

1. De Groot JC, De Leeuw F-E, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):335–41.
2. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
3. de Groot M, Verhaaren BFJ, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, Niessen WJ, Vernooij MW. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Apr;44(4):1037–42.
4. Nave R Della, Foresti S, Pratesi A, Ginestroni A, Inzitari M, Salvadori E, Giannelli M, Diciotti S, Inzitari D, Mascalchi M. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Aug;28(7):1313–9.
5. O’Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2307–10.
6. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, DeCarli C. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Jul;42(7):1917–22.
7. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O’Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):217–22.
8. Vernooij MW, de Groot M, van der Lugt A, Ikram MA, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, Breteler MMB. White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *NeuroImage*. 2008 Nov 15;43(3):470–7.
9. Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Dec;1064:37–49.
10. O’Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SCR, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75(3):441–7.
11. Bastin ME, Clayden JD, Pattie A, Gerrish IF, Wardlaw JM, Deary IJ. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age. *Neurobiol Aging*. 2009 Jan;30(1):125–36.
12. Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Kato N, Kato N, Ohtomo K. Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging*. 2008 Jan;29(1):102–16.
13. Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E, Aronovitz JA, Snyder AZ, Lori NF, Cull TS, Conturo TE. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):770–84.
14. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older

hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 Apr;40(4):1229–36.

15. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988 Jun;38(6):900–3.

16. Spreen O, Benton AL. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic.* 1963 May;67:909–13.

17. Spreen O. Prognosis of learning disability. *J Consult Clin Psychol.* 1988 Dec;56(6):836–42.

18. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351–6.

19. Silbert LC, Nelson C, Howieson DB, Moore MM, Kaye JA. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology.* 2008 Jul 8;71(2):108–13.

20. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W, Almkvist O, Moretti M, del Ser T, Vaghfeldt P, Enzinger C, Barkhof F, Inzitari D, Erkinjuntti T, Schmidt R, Fazekas F, European Task Force of Age Related White Matter Changes. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke J Cereb Circ.* 2003 Feb;34(2):441–5.

21. Prins ND, van Straaten ECW, van Dijk EJ, Simoni M, van Schijndel RA, Vrooman HA, Koudstaal PJ, Scheltens P, Breteler MMB, Barkhof F. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1533–9.

22. Ozturk A, Sasson AD, Farrell J a. D, Landman BA, da Motta ACBS, Aralasmak A, Yousem DM. Regional differences in diffusion tensor imaging measurements: assessment of intrarater and interrater variability. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jun;29(6):1124–7.

Annexe n°1 :

L'article ne porte que sur l'analyse du paramètre, fraction d'anisotropie, obtenue par imagerie de tenseur de diffusion (DTI).

La DTI permet également d'évaluer un autre paramètre : la diffusivité moyenne (mean diffusivity, MD).

La diffusivité moyenne a également été étudiée lors de ce travail de thèse.

Après un rappel du contexte de l'étude, les résultats de la diffusivité moyenne sont présentés et discutés dans cette annexe.

Contexte

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen de choix dans la prise en charge des troubles cognitifs du sujet âgé. En effet, l'IRM permet à la fois un diagnostic différentiel (tumeur cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique...) et l'évaluation du vieillissement cérébral, principalement en s'intéressant à l'atrophie et l'atteinte de la substance blanche. De nombreuses études ont montré que l'altération de la substance blanche est associée à un risque accru de troubles cognitifs[1], de démence et de décès[2].

Limites des méthodes actuelles

En pratique clinique, l'atteinte de la substance blanche est actuellement évaluée par des séquences de type FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) ou pondérées en T2. Sur ces séquences, la substance blanche pathologique apparaît en hypersignal, aussi appelée leucoaraïose. Elle peut être évaluée par plusieurs méthodes (semi quantitatives à l'aide d'échelles visuelles ou quantitatives par méthodes automatiques). Parmi ces échelles visuelles, le score de Fazekas est fréquemment utilisé par le radiologue. Mais ce score semi quantitatif et subjectif peut manquer de reproductibilité. Les méthodes quantitatives permettant une extraction semi-automatique ou automatique de la « charge lésionnelle » en FLAIR offriraient une évaluation plus précise. Mais ces dernières semi automatiques (segmentation manuelle) sont chronophages, fastidieuses et nécessitent un entraînement de la part de radiologues mêmes expérimentés. Quant aux méthodes automatiques de

segmentation de la substance blanche[3], elles sont prometteuses mais plusieurs études multicentriques sont nécessaires pour s'assurer de leur fiabilité.

Par ailleurs, plusieurs études semblent démontrer que les hyperintensités de la substance blanche, délimitées par des contours anatomiques nets, sous estiment l'altération du parenchyme cérébral[4,5,6]. Ces anomalies de signal seraient entourées d'une « pénombre » de tissu subtilement atteint[7]. Les zones en hypersignal ne seraient que le point le plus altéré d'une pathologie beaucoup plus étendue. Les modifications macrostructurelles apparaîtraient en hypersignal en FLAIR assez tardivement dans l'évolution de la pathologie alors que des changements microstructuraux seraient déjà présents mais non visibles en IRM conventionnelle. Les études anatomopathologiques sont concordantes avec cette hypothèse[8].

Ainsi, il manque actuellement un outil performant, permettant d'évaluer l'altération micro structurelle *in vivo* de la substance blanche de manière reproductible, rapide et facilement accessible.

L'imagerie de tenseur de diffusion (DTI) : un outil prometteur :

Les axones qui permettent la connectivité entre les régions cérébrales sont les principaux constituants de la substance blanche. La transmission du signal le long des axones est accélérée par la présence d'une gaine de myéline entourant ces fibres. Avec le vieillissement, il existe une dégradation progressive de la myéline et une perte de fibres myélinisées, processus pouvant exacerber les maladies neurodégénératives.

L'imagerie de diffusion est une technique d'IRM permettant d'étudier les mouvements des molécules d'eau. La microarchitecture particulière des fibres nerveuses est à l'origine d'une anisotropie de diffusion dans la substance blanche cérébrale : la diffusion des molécules d'eau est privilégiée dans le sens des fibres, et restreinte perpendiculairement aux fibres. Cette technique permet d'évaluer deux

paramètres quantitatifs : la fraction d'anisotropie (FA), précédemment décrite dans l'article, et la diffusivité moyenne (MD).

Analyse de la diffusivité moyenne

Alors que la FA étudie les mouvements des molécules selon un axe privilégié, la MD représente l'amplitude de diffusion des molécules d'eau, indépendamment de la direction de déplacement. Elle traduit le degré d'organisation globale du tissu. Elle s'exprime en $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Des cartographies de MD peuvent être réalisées (Figure 1).

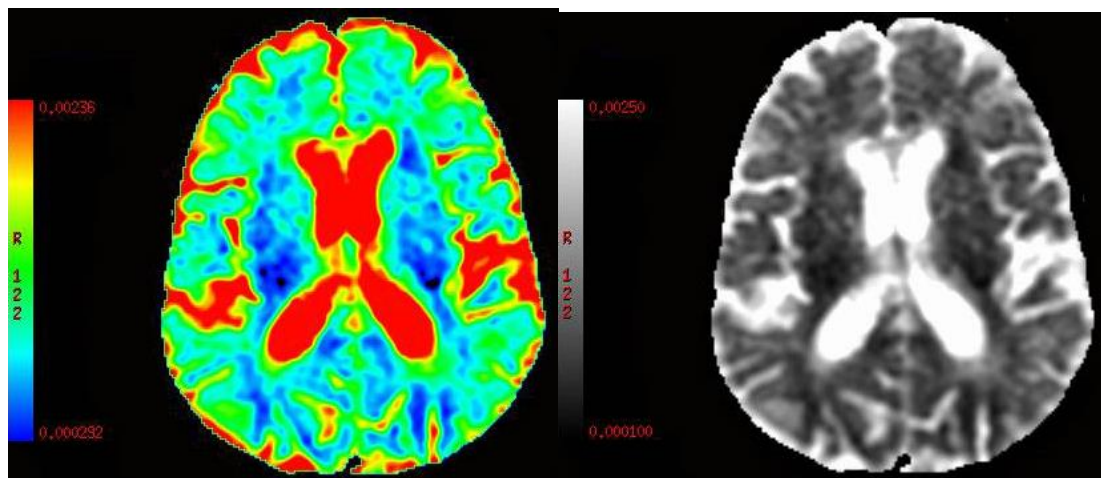


Figure 1 : exemple de cartographies de diffusivité moyenne, obtenues à partir d'une séquence de tenseur de diffusion. Les pixels se rapprochant du rouge ou du blanc sont ceux avec les valeurs de MD les plus élevées.

Comme pour la FA, des études antérieures ont rapporté des valeurs normales de MD chez des sujets adultes sains [9] et chez des sujets plus âgés[6,10,11,12]. Une revue de ces études suggère que certaines valeurs de MD sont les plus représentatives de certains compartiments tissulaires du cerveau. Dans la substance blanche normale, la MD varie autour de $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, et est généralement inférieure à $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dans la substance grise normale, la MD est inférieure à $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dans le liquide cébrospinal, la MD est supérieure à $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

D'après de nombreuses études, la désorganisation microstructurale de la substance blanche s'accompagne d'une augmentation des valeurs de MD[4,13,14]. Les modifications de ce paramètre seraient corrélées à la perte de la myéline de la substance blanche et à la dégénérescence axonale.

Des valeurs de MD pathologiques ont également été rapportées[4,6,11,12]. La MD au sein de la leucoaraïose est supérieure à $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alors que la substance blanche d'apparence normale est entre 0,8 et $1,2 \text{ mm}^2/\text{s}$ (Figure 2).

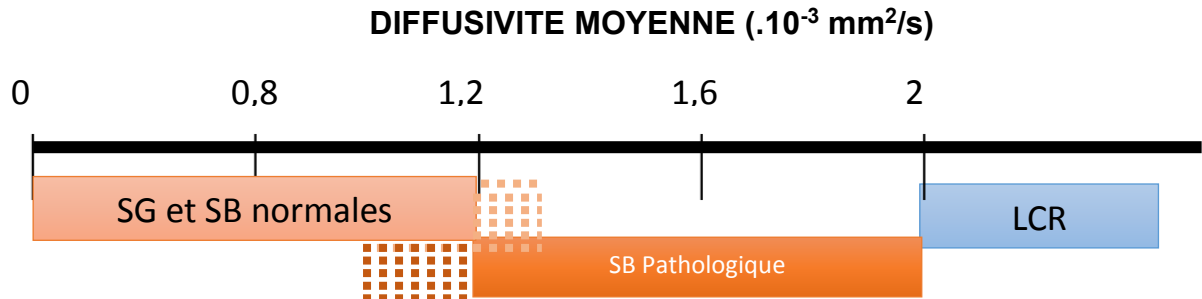


Figure 2 : valeurs normales et pathologiques de diffusivité moyenne (SG = substance grise, SB = substance blanche, SBP= substance blanche pathologique, LCR= liquide céphalorachidien)

Ainsi, nous faisons l'hypothèse que le tissu cérébral peut être segmenté en classes de MD représentant chacune des compartiments tissulaires (substance blanche pathologique, substance blanche normale, substance grise et liquide céphalorachidien).

L'objectif était d'évaluer s'il existait une association entre la sur ou sous-représentation de classes de MD et la sévérité des troubles cognitifs de sujets âgés hypertendus avec troubles cognitifs débutants, et de déterminer si la diffusivité moyenne permettait de prédire les patients à haut risque d'évolution défavorable.

Matériel et Méthodes :

Les sujets issus des cohortes ADELAHYDE 1 et 2, l'évaluation des fonctions cognitives par les tests neuropsychologiques, les paramètres en IRM, l'analyse et le traitement des images ainsi que l'analyse statistique étaient les mêmes que ceux décrits précédemment dans l'article pour l'étude de la FA.

Les valeurs de MD étaient regroupées en 4 classes (Figure 3) :

- classe 1: $MD < 0,8 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
- classe 2 : $0,8 \leq MD < 1,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
- classe 3 : $1,2 \leq MD < 2,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
- classe 4 : $MD \geq 2 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

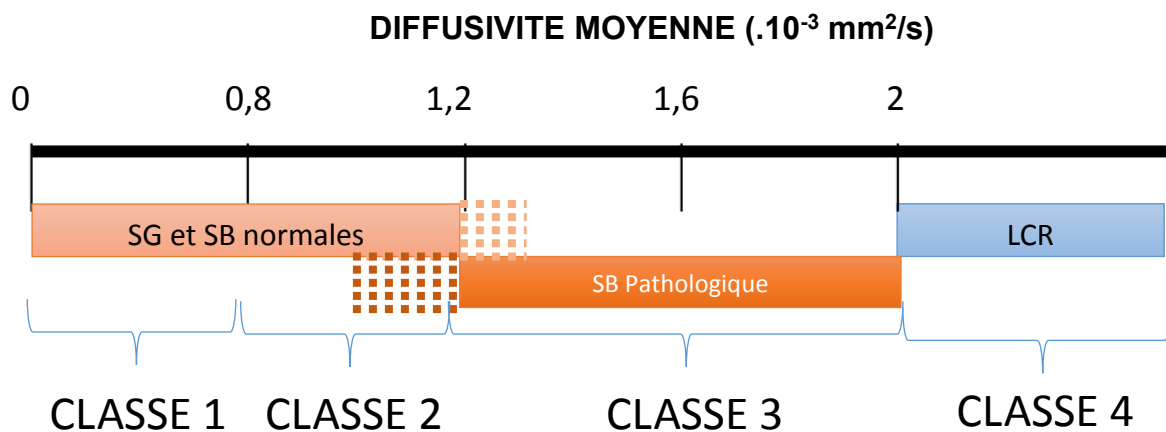


Figure 3 : classes de diffusivité moyenne (SG = substance grise, SB = substance blanche, SBP= substance blanche pathologique, LCR= liquide céphalorachidien)

A partir des données de la littérature, nous avons fait l'hypothèse que le tissu cérébral normal a des valeurs de MD se répartissant essentiellement au sein des classes 1 et 2, que la substance blanche déstructurée a des valeurs de la classe 3, et que le liquide cébrospinal a des valeurs appartenant majoritairement à la classe 4.

Résultats :

- Corrélations simples entre classes de MD, âge et score de Fazekas (Tableau 1):

Il existait une corrélation significative entre l'âge et toutes les classes de MD sauf la classe 2. La corrélation était significative entre toutes les classes de MD et le score de leucoaraïose sauf pour la classe 3.

Tableau 1 : Corrélations simples entre MD, âge et score de Fazekas

Seuil de significativité : * $p < 0.05$; $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

AGE

MD	Coefficient de corrélation (Spearman)	Intervalle de confiance (Inférieure)	Intervalle de confiance (Supérieure)	Valeur de p
CLASSE1	-0,52	-0,66	-0,36	<0,001***
CLASSE2	-0,15	-0,32	0,04	0,10
CLASSE3	0,43	0,26	0,57	<0,001***
CLASSE4	0,49	0,32	0,64	<0,001***

SCORE DE FAZEKAS

MD	Coefficient de corrélation	Intervalle de confiance (Inf)	Intervalle de confiance (Sup)	Valeur de p
CLASSE1	-0,37	-0,51	-0,18	<0,001***
CLASSE2	0,25	0,06	0,41	<0,01**
CLASSE3	0,165	-0,03	0,34	0,08
CLASSE4	0,20	0,01	0,39	<0,05*

- Modèles de régression linéaire (Tableau 2) :

Concernant la MD, la classe 3 était significativement associée au score de fluence verbale et la classe 2 au score de rétention visuelle. Le score de mémoire n'était pas significativement associé aux classes de MD.

Tableau 2 : Analyse de l'association entre classes de MD et tests neuropsychologiques en V2. Modèles de régression linéaire :

Ajustement sur les facteurs : âge $\leq$ ou $>$ 75 ans, sexe, pression artérielle systolique moyenne PAS, pression artérielle diastolique, ancienneté de l'hypertension artérielle (Anc. De l'HTA), diabète, tabagisme, score de Fazekas.

Seuil de significativité : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

1/Analyse des facteurs associés à la fluence verbale

	Coefficient de Régression CR (CR $\pm$ Ecart-type)	p
Intercept	1,93 ($\pm 1,54$)	0,21
Classe 3 de MD	-8,09 ($\pm 4,07$)	<0,05*
PAD	-0,02 ($\pm 0,01$)	0,09
Rappel total	0,04 ($\pm 0,02$)	<0,05*
Anc. l'HTA	-0,03($\pm 0,01$)	0,06

2/ Analyse des facteurs associés à la rétention visuelle

	CR	p
Intercept	4,99 ($\pm 2,82$)	0,07
Classe 2 de MD	-13,24 ($\pm 5,79$)	<0,05*
PAS	-0,08 ($\pm 0,03$)	<0,01**
PAD	0,03($\pm 0,02$)	<0,05*
Rappel total	-0,06 ($\pm 0,03$)	0,06
Anc. de l'HTA	0,06($\pm 0,03$)	<0,05*

- Analyse de la variation de la diffusivité moyenne et des tests neuropsychologiques entre les deux visites (Tableau 3) :

Comme attendu, il existait une différence significative entre les proportions de classe de MD entre V1 et V2. Concernant la MD, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre les proportions des classes en première visite et les tests neuropsychologiques en deuxième visite.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres de diffusion entre la visite 1 (V1) et la visite 2 (V2)

MD	Visite 1 (V1) Moyenne et écart-type	Visite 2 (V2) Moyenne écart-type	Valeur de p
Classe1.V1/Classe1.V2	44,08±7,11	29,55±5,06	<0,001***
Classe2.V1/Classe2.V2	25,90±3,37	31,36±3,70	<0,001***
Classe3.V1/Classe3.V2	19,60±3,65	22,39±2,76	<0,001***
Classe4.V1/Classe4.V2	10,41±3,80	16,68±4,94	<0,001***

Discussion :

Nous avons pu observer, comme pour les classes de FA, que les répartitions des classes de MD étaient corrélées à l'âge. Le vieillissement cérébral normal s'accompagne d'une part d'une diminution de la quantité de substance blanche normalement structurée, et d'autre part d'une augmentation de la quantité de LCR (reflet indirect de l'atrophie cérébrale). Comme attendu, nous avons pu constater que la classe représentant le compartiment LCR, classe 4 de MD, avait une corrélation positive avec l'âge. Les classes représentants le compartiment de substance blanche normalement structurée, classes 1 et 2 de MD, avait une corrélation négative avec l'âge. De même, dans la phase longitudinale de l'étude, nous avons pu observer une augmentation significative des classes 4 de MD, et une diminution significative des classes 1 de MD, entre la première visite et la seconde à environ huit ans d'intervalle.

Nous avons pu également constater que certaines classes de MD étaient associées aux scores cognitifs. Ainsi, la proportion de tissu cérébral de la classe 3, représentant la substance blanche pathologique, était significativement associée au score de fluence verbale. Plusieurs études ont montré un déclin des fonctions cognitives, en rapport avec l'âge ou avec une leucoencéphalopathie microvasculaire, qui sont particulièrement dépendantes de l'intégrité et de la connectivité de la substance blanche[14,15,16]. Ce sont notamment les fonctions exécutives et de rapidité de traitement de l'information. Le test de fluence verbale (fluence phonémique consistant à produire le plus de mots possibles commençant par une lettre donnée) requière la mise en place de stratégies de recherche de mots et évalue ainsi la flexibilité spontanée. De plus, éviter les répétitions ou la production de mots ne répondant pas au critère demandé implique de mémoriser la consigne et les réponses antérieurement produites. L'inhibition va donc jouer un rôle en permettant d'éviter la production d'erreurs. Ainsi, les fonctions exécutives, notamment flexibilité et capacité d'inhibition, sont donc toujours sollicitées lors des tâches de fluence verbale. Il n'est donc pas surprenant de trouver des corrélations fortes entre FA ou MD et le score de fluence verbale.

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre les proportions de classe de MD en V1 et les tests neuropsychologiques en V2.

La principale limite dans cette étude est, comme pour celle de la FA, le nombre de perdus de vue et de décédés. L'hypothèse émise est que les sujets inclus avaient un statut cognitif favorable, les autres une évolution cognitive plus péjorative. Ceci pourrait expliquer l'absence d'association entre les classes de MD et certains tests neuropsychologiques en V2.

Nos résultats semblent montrer une meilleure corrélation entre les scores cognitifs et la FA qu'avec la MD. Cette constatation a également été faite dans de précédentes études[17]. La FA apporte plus d'information sur la direction principale suivie par les fibres et est un meilleur indicateur de la perte d'intégrité des fibres. Des études précédentes étudiant la corrélation entre DTI et spectroscopie par résonance magnétique ont également démontré que la FA avait une meilleure corrélation avec le N acetyl-aspartate, marqueur d'intégrité axonale et neuronale[14,18].

Perspectives et conclusion :

L'intérêt de cette approche originale par classe est une analyse objective et quantitative de l'organisation microstructurale du parenchyme cérébral. Notre étude montre que le vieillissement et le déclin cognitif semblent être associés à une sur-représentation ou sous-représentation de classes de MD. Ainsi, il existait une association entre la classe 3 de MD, représentant la substance blanche pathologique, et le score de fluence verbale d'une part et la classe 2, représentant la substance blanche normale, et le score de rétention visuelle d'autre part. Nos résultats semblent montrer une meilleure corrélation entre les scores cognitifs et la FA que la MD.

Bibliographie

1. De Groot JC, De Leeuw F-E, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):335–41.
2. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
3. de Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, Vernooij MW, Ikram MA, van der Lugt A, Breteler MMB, Niessen WJ. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage*. 2009 May 1;45(4):1151–61.
4. de Groot M, Verhaaren BFJ, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, Niessen WJ, Vernooij MW. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Apr;44(4):1037–42.
5. Nave R Della, Foresti S, Pratesi A, Ginestroni A, Inzitari M, Salvadori E, Giannelli M, Diciotti S, Inzitari D, Mascalchi M. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Aug;28(7):1313–9.
6. O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2307–10.
7. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, DeCarli C. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Jul;42(7):1917–22.
8. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995 May;45(5):883–8.
9. Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E, Aronovitz JA, Snyder AZ, Lori NF, Cull TS, Conturo TE. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):770–84.
10. Abe O, Aoki S, Hayashi N, Yamada H, Kunitatsu A, Mori H, Yoshikawa T, Okubo T, Ohtomo K. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging*. 2002 Jun;23(3):433–41.
11. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc*. 2001 Aug;25(4):299–326.
12. Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, Van der Lugt A, Breteler MMB. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 May;66(5):545–53.
13. Benedetti B, Charil A, Rovaris M, Judica E, Valsasina P, Sormani MP, Filippi M. Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):535–9.
14. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):217–22.

15. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):632–8.
16. Deary IJ, Bastin ME, Pattie A, Clayden JD, Whalley LJ, Starr JM, Wardlaw JM. White matter integrity and cognition in childhood and old age. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):505–12.
17. Schiavone F, Charlton RA, Barrick TR, Morris RG, Markus HS. Imaging age-related cognitive decline: A comparison of diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2009 Jan;29(1):23–30.
18. Nitkunan A, McIntyre DJO, Barrick TR, O'Sullivan M, Shen Y, Clark CA, Howe FA, Markus HS. Correlations between MRS and DTI in cerebral small vessel disease. *NMR Biomed*. 2006 Aug;19(5):610–6.

Annexe n°2 : Tests neuropsychologiques

1/TEST DE RETENTION VISUELLE DE BENTON (Formes avec dessin)

Le Test de Rétention Visuelle Révisé est destiné à l'examen de la perception visuelle, de la mémoire visuelle et des aptitudes visuo-constructives.

Le mode d'administration choisi est le mode A : chaque dessin est présenté pendant **10 secondes** puis reproduit immédiatement de mémoire par le patient.

Deux formes parallèles sont également disponibles (formes C, D) avec une bonne fidélité test-retest. Chacune de ces formes consiste en 10 dessins sur lesquels une ou plusieurs figures ont été dessinées. L'administration d'une forme avec dessin dure environ 5 minutes.

On donne au sujet des feuilles de papier blanc, de mêmes dimensions que les cartes sur lesquelles sont imprimés les dessins (environ 13,5 x 21 cm), et un crayon avec une gomme. On lui dit qu'on va lui montrer une carte sur laquelle il y a une figure ou plus, qu'il pourra examiner la carte pendant 10 secondes, et que, lorsque la carte sera retirée, il devra dessiner ce qu'il a vu. Il peut arriver, au premier dessin, que le patient commence à dessiner avant que les 10 secondes se soient écoulées. Il doit être arrêté et invité à examiner la carte pendant tout le temps qu'elle est exposée. L'examineur peut faire un commentaire tel que : "Je sais que ce dessin est facile, mais les autres sont plus difficiles, et je désire que vous preniez l'habitude de regarder la carte pendant toute la durée des 10 secondes". Chaque carte est présentée sans commentaire, sauf la Carte 3 (qui est la première comportant deux figures principales et une figure périphérique) ; avant de la présenter, l'examineur doit dire : "N'oubliez pas de dessiner tout ce que vous verrez". Si le patient omet la petite figure périphérique dans sa reproduction de la Carte 3, l'examineur devra faire la même remarque avant de présenter la Carte 4. Le patient est autorisé à gommer et à faire des corrections. Aucun compliment spontané n'est fait, mais on peut rassurer le patient s'il s'inquiète de la qualité de son travail.

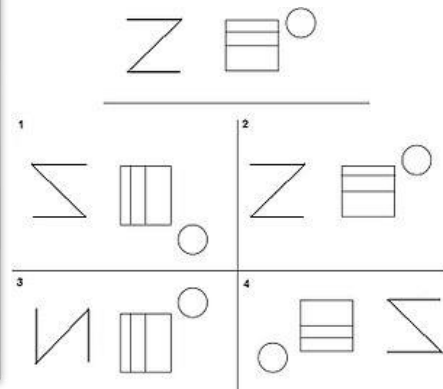
Notation

Un premier score sera constitué par le **nombre de dessins corrects** (chaque dessin étant noté en tout-ou-rien et crédité de 1 ou 0 point). Le deuxième système de

correction retenu, appelé **"note d'erreur"** tient compte des types particuliers d'erreurs faites par le patient et permet d'obtenir un indice d'efficacité générale.

Six catégories principales d'erreurs peuvent se présenter : omissions, déformations, persévérations, rotations, déplacements, erreurs de dimensions. On distingue de plus les erreurs droites, gauches et centrales. Il y a 63 erreurs spécifiques décrites entrant dans ces six catégories. Cependant, en pratique, la limite supérieure du total des erreurs est voisine de 24.

FORME : _____				FORME : _____			
Dessin	Rép.	Note	Erreurs	Dessin	Rép.	Note	Erreurs
1				1			
2				2			
3				3			
4				4			
5				5			
6				6			
7				7			
8				8			
9				9			
10				10			
Dessins corrects (TOTAL)		Nombre d'erreurs		Dessins corrects (TOTAL)		Nombre d'erreurs	
CATEGORIES D'ERREUR				CATEGORIES D'ERREUR			
Omission	Déform.	Persév.	Rotation	Omission	Déform.	Persév.	Rotation
Déplac.	Dimen.	Gauche	Droite	Déplac.	Dimen.	Gauche	Droite
OBSERVATIONS :							
INTERPRETATION :							



Exemple de feuille de notation du test de Benton et de dessin à reproduire

2/TEST DE FLUENCE VERBALE

INSTRUCTIONS

Ce test comprend trois épreuves successives à effectuer chacune en 1 min. On demande au patient de dire en 1 min le plus grand nombre possible de mots commençant par une lettre déterminée (d'utilisation fréquente dans la langue française, comme 1ère lettre d'un mot). Tous les mots sont acceptés à l'exception des noms propres, des prénoms et des mots apparentés de même famille d'un mot déjà cité. Par exemple, si le patient dit char, il n'est pas autorisé à poursuivre par chariot, charrette, charreton, charrier, etc... On précise au patient qu'on utilise une lettre différente à chaque épreuve. On ne signale pas au patient les réponses erronées au fur et à mesure, mais on peut rappeler les règles du test avant chaque épreuve. Le nombre total de mots justes exprimés en 1 min constitue le score à chaque épreuve.

Date : / __ / __ / ____ /

Nom prénom patient :

Numéro patient : / __ / __ / __ /

Psychologue : Signature :

3/TEST DE GROBER ET BUSCHKE

GROBER ET BUSCHKE 16 ITEMS	
NOM _____ PRENOM _____ NUMERO SUJET _____	DATE : /__ / __ / ____ /
APPRENTISSAGE	
CATEGORIES SEMANTIQUES Poisson Vêtement Jouet Fleur Profession Fruit Métal Instrument de musique Oiseau Arbre Sport Légume Danse Maladie Meuble Ce qu'on apprend à l'école	ITEMS CIBLES hareng gilet domino jonquille dentiste groseille cuivre harpe mésange tilleul judo céleri valse rougeole tabouret géographie

EPREUVE DE RECONNAISSANCE				
PLOMBIER		CORBEAU		ROUGEOLE
GILET		HARENG		ABRICOT
CLARINETTE		CAVE		TRACTEUR
HELICOPTERE		MATHEMATIQUE		PLATANE
DOMINO		DENTISTE		MESANGE
SOLEIL		GEOGRAPHIE		AIL
JUDO		TASSE		CUIVRE
COLONEL		EQUITATION		TANGO
DOIGT		ANGINE		HARPE
SARDINE		CHALET		EPINARD
TRAIN		TABOURET		CELERI
DIVAN		LAIT		TILLEUL
PUZZLE		ALUMINIUM		MUGUET
GROSEILLE		FORCHETTE		MAZOUT
VALSE		TENAIL		SABRE
BOUTEILLE		JONQUILLE		BONNET

NOMBRE TOTAL DE REPONSES CORRECTES : /__ / 16
 NOMBRE TOTAL DE FAUSSES REPONSES ASSOCIEES SEMANTIQUEMENT : /__ /
 NOMBRE TOTAL DE FAUSSES REPONSES NEUTRES : /__ /

EPREUVE DE RAPPEL								
ITEMS CIBLES	1ER RAPPEL		2EME RAPPEL		3EME RAPPEL		RAPPEL DIFFERE	
	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE
HARENG								
GILET								
DOMINO								
JONQUILLE								
DENTISTE								
GROSEILLE								
CUIVRE								
HARPE								
MESANGE								
TILLEUL								
JUDO								
CELERI								
VALSE								
ROUGEOLE								
TABOURET								
GEOGRAPHIE								

INTRUSIONS : /__ /
 PERSEVERATIONS : /__ /
 REMARQUES :

VU
NANCY, le **27 juillet 2015**
Le Président de Thèse

NANCY, le **25 août 2015**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Serge BRACARD

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 7044
NANCY, le **28 août 2015**
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

L'atteinte de la substance blanche en IRM conventionnelle chez le sujet âgé avec troubles cognitifs débutants manque de précision, car souvent évaluée par des scores semi-quantitatifs sous estimant l'altération microstructurale du parenchyme. L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) permet d'obtenir un paramètre quantitatif, la fraction d'anisotropie (FA), reflet de l'intégrité axonale. L'objectif était d'évaluer la relation entre performances cognitives et la sur ou sous représentation de classes de FA dans le suivi longitudinal d'une cohorte de sujets âgés hypertendus avec troubles cognitifs subjectifs (ADELAHYDE).

Matériel et Méthodes :

L'étude a inclus 111 sujets de 60 à 85 ans, hypertendus avec plaintes mnésiques subjectifs ayant bénéficié d'une IRM. Des scores de rappel total de Grober et Buschke, scores de fluence verbale et rétention visuelle ont été collectés. Des classes de valeurs de FA ont été déterminées à partir de la littérature. Le pourcentage de voxels de chaque classe a ensuite été calculé de manière automatique. 73 de ces sujets ont bénéficié d'une seconde IRM à huit ans d'intervalle. Les tests neuropsychologiques et les proportions de classe de FA de cette deuxième visite(V2) ont été comparés à ceux de la première visite(V1).

Résultats :

Des analyses multivariées ont montré une association entre le classe 2 de FA (représentant la substance blanche déstructurée) et la classe 3 de FA (substance blanche normale) et le score de mémoire ($p<0.01$). La classe 2 de FA à V1 était associée au score de fluence verbale à V2 ($p<0.05$).

Conclusion :

Ce travail confirme l'intérêt de la DTI dans l'évaluation et le suivi évolutif des troubles cognitifs du sujet âgé. L'analyse par classes de FA offre l'avantage d'être automatisé et quantitatif.

TITRE EN ANGLAIS: Analysis of brain imaging in the longitudinal follow up of the ADELAHYDE study (an elderly hypertensive population with high blood pressure and subjective memory complaints)

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2015

MOTS CLEFS Leucoaraïose, imagerie de tenseur de diffusion, fraction d'anisotropie, vieillissement

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex