



**HAL**  
open science

# Les variations microstructurales de la substance blanche sont associées à des modifications du métabolisme de la substance grise chez les patients âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives

Ahmed Chetouani

## ► To cite this version:

Ahmed Chetouani. Les variations microstructurales de la substance blanche sont associées à des modifications du métabolisme de la substance grise chez les patients âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932328

**HAL Id: hal-01932328**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932328v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

## **THÈSE**

Pour obtenir le titre de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Ahmed CHETOUANI**

le 13 octobre 2017

Les variations microstructurales de la substance blanche sont associées à des modifications du métabolisme de la substance grise chez les patients âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives

Examineurs de la thèse :

M. P-Y MARIE	Professeur	Président
M. S. BRACARD	Professeur	Juge
M. J. FELBLINGER	Professeur	Juge
Mme L. JOLY	Professeur	Juge
M. A. VERGER	Docteur en Médecine	Juge



**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

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*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**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard  
FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François  
KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN –  
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET –  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude  
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====  
**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE  
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

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

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

#### **49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

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

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

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

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)



**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**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 (VIËTNAM)*  
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)*

## **REMERCIEMENT**

### **A NOTRE PRESIDENT DE THESE :**

**Monsieur le Professeur MARIE,**  
Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire.

Je vous remercie de nous faire l'honneur de présider cette soutenance.  
Merci pour votre aide et vos conseils dans la réalisation de ce travail. Merci également pour l'attachement que vous avez à offrir aux internes de médecine nucléaire le meilleur des enseignements.

Veillez croire en l'expression de ma gratitude et de ma considération.

**A NOS JUGES :**

**A Monsieur le Professeur BRACARD**

Professeur de Radiologie et Imagerie médicale

Je vous remercie de votre collaboration et pour vos conseils avisés.

Merci également de nous avoir donné l'opportunité de vous compter parmi les membres du jury.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

**A Monsieur le Professeur FELBLINGER**

Professeur de Radiologie et Imagerie médicale

Merci à vous et à votre équipe pour le soutien apporté tout au long de ce travail. Aux personnes de votre service prêtes à venir en aide en cas de besoin.

Vous compter parmi les membres du jury est un honneur.

**A Madame le Professeur JOLY**

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

Merci de nous honorer de votre présence à cette soutenance, vos conseils et votre expertise ont été d'une grande aide.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**A Monsieur le Docteur VERGER**

Praticien Hospitalier Universitaire en Biophysique et Médecine Nucléaire

Antoine, merci de m'avoir confié ce travail, merci pour ta confiance, ton soutien et ton implication sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

Merci pour tes enseignements toujours dans la bonne humeur.

**A Monsieur le Professeur KARCHER,**

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire.

Merci de m'avoir accueilli dans votre service, pour la qualité de la formation donnée aux internes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

**A Monsieur le Professeur OLIVIER,**

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire.

Merci pour la qualité de votre enseignement et votre dévouement pour le service.

**A mes assistant et praticiens hospitaliers :** Achraf, Fanny, Marine, Mattieu, Solène et Yalcin pour vos qualités humaines et votre participation à ma formation et à celle de l'ensemble des internes. Travailler à vos côtés a été pour moi un grand plaisir.

**Au Docteur ZELLER** une dame au grand cœur, merci Cyrille pour vos qualités humaines, vos enseignements de la radiologie. Vous dites souvent que vous considérez les internes comme vos enfants, vous êtes également une mère pour nous.

**Aux Docteurs BEN MAHMOUD, PETIT DENET, THEODOR, VERDIER** pour votre sympathie et vos enseignements à mes débuts dans cette spécialité. Travailler à vos côtés était pour moi un grand plaisir.

**Au Docteur HENNEQUIN** merci pour votre accueil et vos enseignements, au **Docteur BATCH** qui a beaucoup contribué à ma formation en radiologie. **Aux Docteurs BRUOT, GACONET et MUNTEAN.**

**A ma nouvelle équipe,** Docteur Vincent LEBON pour ta participation à ce travail et pour la pertinence de tes remarques. Elise, Victor et Léa pour votre soutien.

**Aux équipes des différents services :**

Cédric, Quentin, Cathy, Solène, Hélène et Charlène...

Thibaut, Delphine, Stéf, Thomas, Marion, Pauline, Sergio...

Et à tous ceux que j'oublie mais qui ne doutent pas de mon affection à leur égard.

## **A MES AMIS A MES CO-INTERNES**

A mes amis d'enfance :

- Raoul 23 ans d'amitié fidèle et sans embuche,
- Asim, Usman et Zoheab les frérots chers à mon cœur.

A mes amis connus à la fac :

- Oman et Khalid les mots ne suffisent pas pour vous exprimer mon amitié, vous êtes pour moi d'un grand soutien.
- Hakim, Jonathan et Laurent pour les bons moments passés et à venir. Merci Jonathan d'avoir été mon copilote dans les moments difficiles.

Fehd pour ton amitié et ton soutien sans faille tout au long de cet internat et qui sont amenés à perdurer.

Amine un ami au grand cœur, constant malgré la distance.

Walid un ami et un homme sincère, que serions nous sans toi ?

Mohammad pour ton amitié, ta folie, ton audace. Ta participation à ce travail et ton génie ont été pour moi d'un grand soutien.

Chloé, Hubert, Merwan pour votre amitié, à Caroline, Rithy et Sibel à qui je souhaite une très belle carrière.

La famille HAYAOUEN (Ryan, Yazan et Wissam) une belle rencontre qui a rendu agréable mon séjour en Lorraine.

## **REMERCIEMENTS A MA FAMILLE**

A mes parents mon père pour son soutien constant sa patience, mes deux mères celle qui est fière de moi aujourd'hui et celle qui l'aurait été ; toujours proche de mon cœur.

Ikram la femme de ma vie, merci pour l'attention et le soutiens que tu m'as apportés. A nos futurs jours heureux...

A mes frères et sœurs Habiba, Nawel, Mohamed, Abdelhamid, Ibrahim et Chehrazad.

A mes grand parents, mon grand père maternel un modèle de vie.



## SERMENT

« **A**u 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 matières

<b>1. Epidémiologie et facteurs de risque des démences :</b>	<b>18</b>
<b>1.1. Prévalence :</b>	<b>18</b>
<b>1.2. Incidence :</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Facteurs de risque de déclin cognitif et de démence</b>	<b>19</b>
1.3.1. Facteurs de risques non modifiables : âge, sexe, génétique et caractéristiques sociodémographiques	19
1.3.2. Facteurs de risque modifiables	20
<b>2. Les différents stades du déclin cognitif : de la déficience cognitive subjective (SCI : subjective cognitive impairment) à la démence</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Plaintes mnésiques subjectives</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Trouble cognitif léger (MCI : Mild Cognitive Impairment)</b>	<b>21</b>
<b>2.3. La démence</b>	<b>22</b>
<b>3. Principales étiologies des démences</b>	<b>22</b>
<b>3.1. La maladie d'Alzheimer et autres pathologies neurodégénératives</b>	<b>23</b>
<b>3.1. La démence vasculaire :</b>	<b>24</b>
<b>4. Exploration des troubles cognitifs</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Bilan clinique : natures des troubles cognitifs et évaluation neuropsychologique</b>	<b>25</b>
4.1.1. Nature des troubles cognitifs	25
4.1.2. Evaluation des fonctions cognitives :	26
<b>4.2. Evaluation de la composante vasculaire</b>	<b>28</b>
<b>4.3. L'imagerie du déclin cognitif et de la démence</b>	<b>30</b>
4.3.1. IRM morphologique :	30
4.3.2. Analyse microstructurale en IRM de diffusion	30
4.3.3. Imagerie fonctionnelle : tomographie par émission de positons au <sup>18</sup> F-fluoro-désoxyglucose (TEP- <sup>18</sup> F-FDG)	32
4.3.4. Utilisation de l'imagerie multimodale	33
<b>ARTICLE :</b>	<b>37</b>
<b>Cross-sectional variations of white and grey-matters in older hypertensive patients with subjective memory complaints</b>	<b>37</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>40</b>
<b>2. Materials and methods</b>	<b>42</b>
<b>3. Results</b>	<b>46</b>
<b>4. Discussion</b>	<b>52</b>
References	56
<b>Discussion :</b>	<b>65</b>
<i>Corrélation entre microstructure de la substance blanche et métabolisme cortical :</i>	65
<i>Une physiopathologie méconnue :</i>	65
<i>Impact clinique des variations observées :</i>	66
<i>L'apport d'une analyse globale de substance blanche :</i>	66
<i>Quel est la signification des variations observées ?</i>	66
<i>Rôle pathogène de l'hypertension artérielle</i>	67
Limites de l'article :	69
Conclusion et perspectives :	70
<b>ANNEXES :</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie :</b>	<b>76</b>

### Liste des abréviations :

ADC<sub>mean</sub> : coefficient de diffusion apparent moyen  
BA : Brodmann areas  
BP : blood pressure  
CMRGlc : Cerebral Metabolic Rate of GLucose consumption  
CT: Computed Tomography  
DFT : démences frontotemporales  
DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale  
DNF : dégénérescence neurofibrillaire  
DTI : diffusion tensor imaging  
DWI : diffusion weighted imaging  
FA : fraction d'anisotropie  
FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery  
<sup>18</sup>F-FDG PET : tomographie par émission de positon 18F-Fluorodeoxyglucose  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
MA : maladie d'Alzheimer  
MCI : Mild Cognitive Impairment  
PAC : pression artérielle centrale  
PAQUID : Personnes Agées Quid  
PPC : pression pulsée centrale  
SCI : subjective cognitive impairment  
SFR : société française de radiologie  
SMC : subjective memory complaints  
SPM : Statistical Parametric Mapping  
TMT : Trail Making Test  
VOP : vitesse d'onde de pouls

## **1. Epidémiologie et facteurs de risque des démences :**

Selon l'INSEE en 2013, les personnes âgées de plus de 60 ans en France représentent 23,9% de la population soit plus de 15,6 millions de personnes. Les données provisoires de ces 4 dernières années ainsi que les données prévisionnelles réalisées jusqu'en 2060 montrent une tendance à l'augmentation avec une population des plus de 60 ans estimée alors à 32,1% de la population en 2060 (1). L'augmentation de l'espérance de vie et l'accroissement des populations âgées pose le problème de l'augmentation des personnes démentes et de leurs prises en charge médico-sociale.

La recherche épidémiologique sur le déclin cognitif et la démence a connu une importante évolution au cours de ces deux dernières décennies, celle-ci étant liée à l'apport d'études populationnelles longitudinales et à une meilleure standardisation des procédures diagnostiques. En France les données de l'étude prospective PAQUID (Personnes Agées Quid), étudiant le vieillissement cérébral normal et pathologique dans une population d'Aquitaine de plus de 65 ans à partir de 1989, utilisant les critères diagnostiques DSM III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) de démence et NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) pour la maladie d'Alzheimer (MA), ont apporté de précieuses informations notamment en termes de prévalence et d'incidence, développées dans les paragraphes suivants (2).

### *1.1. Prévalence :*

Les plaintes mnésiques subjectives (SMC subjective memory complaints) sont fréquentes à tout âge, cependant toutes les études s'accordent sur le fait que ces plaintes augmentent au cours du vieillissement. Cutler et Grams (3) montrent sur une population de plus de 1000 sujets de plus de 55 ans que ces troubles concernent 23% des plus de 85 ans contre 10% des sujets de 55 à 59 ans. Les nombreuses études réalisées aux sujets de ces plaintes sont liées à la crainte qu'elles ne témoignent d'un stade précoce de démence.

A l'échelle mondiale en 2000, la prévalence des sujets atteints de démence a été estimée à environ 25 millions soit 6,1% des sujets de plus de 65ans et 0,5% de la population mondiale. 46% de ces patients se situent en Asie, 30% en Europe et 12% en Amérique du nord (4).

Les méta-analyses du groupe EURODEM (5), étudiant les populations européennes de 65 ans et plus, estiment la prévalence des démences toutes causes confondues à 6,4 % et celle de la MA à 4,4 % soit 70% des démences. Cette prévalence augmente de façon linéaire avec l'âge.

Les données françaises issues de l'étude PAQUID obtenues sur une population de 1461 sujets de plus de 75 ans, estiment la prévalence de la démence à 17,8%, avec 13,2 % pour les hommes et à 20,5 % pour les femmes (6). Ces données mettent également en évidence que plus de deux tiers des sujets vivant en institution sont déments et que la MA représente 79,6% des cas de démence. Par extrapolation il y aurait en France environ 769.000 déments de 75 ans et plus.

### *1.2. Incidence :*

En France l'incidence de la démence est de 19,4/ 1 000 personnes/an et augmente avec l'âge (7). Entre les fourchettes d'âge de 65-69 ans et après 90 ans, l'incidence de la MA passe de 1,2 à 53,5/ 1.000 personnes/ an. Rapportée à l'ensemble de la population française l'incidence annuelle de la démence serait de 140 000 nouveaux cas par an, dont au moins 100.000 MA. A l'échelle mondiale l'incidence de la démence est estimée à 8 millions de nouveaux cas par an soit un nouveau cas toutes les 4 secondes (8).

### *1.3. Facteurs de risque de déclin cognitif et de démence*

Les facteurs de risques de déclin cognitif et de démence sont nombreux, l'intérêt de la recherche étant bien évidemment d'étudier les facteurs de risque dit « modifiables » et sur lesquels d'éventuelles corrections peuvent être envisagées.

C'est à ce titre que de nombreuses études ont été menées sur les facteurs de risques vasculaires au premier rang desquels on retrouve l'hypertension artérielle.

#### *1.3.1. Facteurs de risques non modifiables : âge, sexe, génétique et caractéristiques sociodémographiques*

L'âge est bien évidemment le premier facteur de risque de déclin cognitif et de démence. Les données épidémiologiques montrent également une plus grande prévalence de démence chez la femme. Ce constat est possiblement lié à une plus longue durée de la maladie chez la femme. Le niveau d'éducation constitue un réel facteur de risque de démence, les sujets avec un haut niveau d'éducation possédant une plus grande réserve cognitive (9).

Des facteurs génétiques peuvent être impliqués dans la démence. L'allèle E4 du gène ApoE est connu comme étant le principal facteur de risque génétique de la forme sporadique de la MA et ce principalement en cas d'homozygotie. En effet la forme hétérozygote augmente ce risque par 3,2 et la forme homozygote par 11,6 (10).

### 1.3.2 Facteurs de risque modifiables

#### 1.3.1.1. Hypertension artérielle

De nombreuses études définissent le niveau de pression artérielle comme le facteur de risque vasculaire modifiable le plus important de développement et de progression du déclin cognitif et de démence (11).

Le lien qui existe entre le niveau de pression artérielle et l'altération de la fonction cognitive est à prendre en considération en fonction de l'âge des patients.

Chez les sujets d'âge moyen (12) (« *midlife* »), période comprise généralement entre 40 et 60 ans, l'hypertension artérielle est corrélée à un déclin cognitif futur et à la survenue d'un MCI et d'une démence (13,14).

A l'inverse, à des âges plus élevés (chez les patients approchant la centaine d'années) on retrouve une corrélation entre les faibles niveaux de pression artérielle systolique (PAS) et l'importance de l'altération des fonctions cognitives. Richmond R. et al dans une étude portant sur 142 patients dont l'âge moyen est de 101 ans mettent en évidence cette relation entre faible niveau de PAS et bas niveau cognitif, relation qui s'avère d'autant plus vraie chez les patients présentant dans leur histoire un antécédent d'hypertension artérielle (15).

L'impact de l'hypertension artérielle n'est pas limité à la seule démence vasculaire. L'hypertension joue également un rôle dans le déclin cognitif aux stades précoces pré-démenciels (16), mais aussi dans les démences dites dégénératives. L'étude de cohorte *Uppsala Longitudinal Study of Adult Men*, étudiant 2268 individus et révélant 349 cas de démence au terme d'un suivi de 40 ans, met en évidence le rôle de l'hypertension artérielle aussi bien dans la démence vasculaire que les autres types de démence (17).

Notre étude ayant pour objectif principal de mettre en évidence les éventuelles modifications cérébrales microstructurales de la substance blanche et du métabolisme de la substance grise chez des patients présentant des plaintes mnésiques subjectives, nous tâcherons également d'évaluer la contribution de la pression artérielle dans ces variations.

### 1.3.2. Cholestérol, diabète, alimentation et sédentarité :

Le cholestérol et le diabète sont d'autres facteurs de risque vasculaires importants dans le déclin cognitif. Tout comme l'HTA, ce serait plutôt un diabète et une l'hypercholestérolémie en milieu de vie qui seraient associés au déclin cognitif (18,19).

Il existe également un lien entre l'apparition de troubles cognitifs et des facteurs comme la sédentarité, l'obésité, une alimentation déséquilibrée, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool (20).

## **2. Les différents stades du déclin cognitif : de la déficience cognitive subjective (SCI : subjective cognitive impairment) à la démence**

### 2.1. Plaintes mnésiques subjectives

Le SCI correspond à une plainte cognitive subjective, non objectivée par les tests neuropsychologiques (21). Cette plainte peut être mnésique, le score subjectif de Mc Nair obtenue par autoévaluation permet de mieux identifier celle-ci (Annexe 1). Même si les tests d'évaluation neuropsychologique ne permettent pas d'objectiver ces plaintes, de nombreuses études appuient l'idée que de tels troubles peuvent être des indicateurs précoces d'une démence naissante. Waldorf et al. (21) qui mettent en évidence un risque deux fois plus élevé de démence lors du suivi à 4 ans d'une population de patients âgés de 65 ans et plus, présentant des plaintes mnésiques subjectives, ou encore Geerlings et al. (22) mettent en évidence un risque accru de développement de MA (Odds ratio= 2,71) dans cette population.

### 2.2 Trouble cognitif léger (MCI : Mild Cognitive Impairment)

Le MCI correspond à l'association d'une plainte cognitive et d'un trouble cognitif qui est cette fois ci objectivé par une évaluation neuropsychologique (23). Contrairement au stade plus évolué de démence, l'autonomie dans la vie quotidienne du patient est préservée.

La MA et les autres types de démences, qu'elles soient dégénératives ou vasculaires, peuvent être précédées par un MCI, mais seuls 50% des patients MCI évoluent vers une MA au stade démentiel dans les 5ans. Ce cadre nosologique est donc large et hétérogène et ne permet pas de distinguer à priori l'évolution des sujets (24).

En 2003 est né le concept de MCI amnésique et non amnésique. Celui-ci visait à améliorer la distinction entre le stade pré-déméntiel de la MA (MCI amnésique) des autres types de démences. Cependant seuls 70% des patients MCI amnésiques évoluant vers une démence type Alzheimer présentent les critères anatomopathologiques de MA à l'autopsie (23).

C'est par l'utilisation de tests cognitifs spécifiques que Dubois et al. en 2007 arrivent à distinguer de manière plus spécifique au sein des patients MCI amnésiques ceux qui sont réellement atteints de MA au stade pré-déméntiel. Le RL/RI-16 (détaillé dans le chapitre « évaluation de la fonction cognitive ») est le plus sensible et le plus spécifique de ces tests. La distinction des sujets est basée sur le profil particulier des troubles mnésiques des patients Alzheimer qui affectent la mémoire épisodique et induisent une perte de la capacité de rappel libre, faiblement améliorée par l'indiçage.

### 2.3 La démence

C'est à Galien au II<sup>ème</sup> siècle que nous devons le terme de démence par lequel était désigné un état constant d'atteinte de l'esprit (« de », hors de ; « mens », esprit), qui contrastait avec l'atteinte aiguë désignée par le terme « délirium ».

Loin des concepts physiopathologiques et des cadres nosologiques actuels, cette pathologie est caractérisée aujourd'hui par les critères DSM-IV (Annexe 2). Elle correspond à un déficit mnésique associé à la perturbation d'une ou plusieurs autres fonctions cognitives (langage, praxie, gnose ou fonctions exécutives) à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et contrastant avec l'état de fonctionnement antérieur du patient, témoignant ainsi du caractère acquis non congénital de cette affection.

La démence correspond donc à l'issue redoutée des stades précédemment décrits. L'élimination des diagnostics différentiels notamment organiques est bien entendu un critère préalable.

## 3. Principales étiologies des démences

L'état des connaissances actuelles et les importants progrès accomplis au cours de la dernière décennie ont induit une importante évolution des cadres nosologiques de la pathologie déméntielle créant ainsi de nouvelles entités jusqu'alors méconnues.

Nous porterons notre attention sur les deux étiologies de démence développées dans notre étude : la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Les autres causes seront seulement évoquées à titre informatif.



### 3.1 La maladie d'Alzheimer et autres pathologies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer (MA), au premier rang des causes de démence, est par conséquent également la cause la plus fréquente de démence.

Sur le plan physiopathologique, elle est liée à l'existence de plaques séniles associées à une dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Les plaques séniles correspondent à des dépôts extracellulaires majoritairement corticaux de substance amyloïde de 30 à 300 microns du peptide A $\beta$  insoluble. Le peptide amyloïde, principal composant protéique des plaques, provient du clivage de l'APP (amyloïde précurseur protéine). Les plaques amyloïdes aboutissent à la perte synaptique et à la mort cellulaire (25). La DNF correspond à des dépôts intracellulaires de la protéine Tau sous sa forme anormalement phosphorylée. Tau est une protéine du cytosquelette habituellement associée aux microtubules des axones neuronaux et responsable de leur polymérisation et stabilisation.

Dans sa forme typique, ces lésions affectent en premier lieu le cortex entorhinal et l'hippocampe à l'origine de la symptomatologie mnésique au premier plan, puis l'atteinte concerne de façon consécutive les aires frontales, cingulaires et les aires associatives du langage, de la réalisation des mouvements volontaires et de la reconnaissance des formes (26).

Le diagnostic de MA est actuellement porté seulement au stade de démence. Il est en effet préalablement nécessaire de confirmer la démence avant de pouvoir l'attribuer à une MA. Les critères du DSM-IV-TR et du NINCDS/ADRDA (27) (Annexe 3) sont les plus utilisés et déterminent des niveaux de certitude diagnostique. Le diagnostic certain repose sur l'examen anatomopathologique qui n'est généralement réalisé qu'en post-mortem à des fins de recherche. Si les critères diagnostiques de démence d'Alzheimer sont consensuels, le diagnostic de cette pathologie aux stades pré-démenciels ne fait l'objet d'aucun consensus. Aux stades pré-démenciels, l'utilisation d'examens complémentaires associés à la clinique semble alors indispensable pour créer un faisceau d'argument solide nécessaire pour poser ce diagnostic avec un degré de probabilité élevé.

Les pathologies neurodégénératives autres que la MA sont nombreuses. La dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) est un cadre nosologique comprenant les aphasies primaires progressives (APP), les démences frontotemporales (DFT), ou encore les démences sémantiques. Ils correspondent à des syndromes ne déterminant pas la nature des lésions en causes. Ces entités ont en commun une atteinte anatomique et fonctionnelle touchant exclusivement ou de façon très prédominante, les régions frontales et/ou temporales antérieures (28).

Les démences dites striatales regroupent l'ensemble des démences neurodégénératives caractérisées par des lésions conjointes des noyaux gris centraux. La démence à corps de Lewy (DCL) est la plus fréquente, elle représente près de 7,6 % des causes de démence (29). Les autres démences striatales connues sont la dégénérescence corticobasale et la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multi-systématisée ou encore la démence parkinsonienne. Elles demeurent toutefois plus rares.

### 3.1 La démence vasculaire :

La démence vasculaire constitue après la MA et la démence à corps de Lewy la troisième étiologie de démence (29). Celle-ci peut avoir différentes formes dans lesquelles les facteurs de risques cardiovasculaires sont largement impliqués.

La maladie des petites artères cérébrales liée à l'HTA correspond à l'une de ces formes. Elle est caractérisée histologiquement par des lésions de lipohyalinose, d'artériosclérose et parfois de nécrose fibrinoïde dans la paroi des artérioles perforantes profondes. Cette pathologie est la première cause d'hémorragie cérébrale et une cause majeure d'infarctus cérébraux souvent de topographie sous-corticale (30).

La démence vasculaire peut aussi survenir de façon brutale au décours d'un accident vasculaire unique ou de façon plus insidieuse suite à de multiples petits infarctus cérébraux (31).

Autre mécanisme, le Cadasil (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) est une maladie des petites artères cérébrales de transmission autosomique dominante due à des mutations du gène Notch 3 qui est responsable de l'accumulation de la protéine Notch 3 dans la paroi des petits vaisseaux cérébraux à l'origine de lésions ischémiques pouvant induire une démence (32).

L'attribution d'une démence à la cause vasculaire peut être établie par l'intermédiaire de critères diagnostiques cliniques et d'imagerie. Cependant en raison de la grande variabilité de la pathologie cérébrovasculaire et de ses facteurs causaux, les critères utilisés en pratique présentent une sensibilité modérée (moyenne de 50%) et une spécificité variable (de 64 à 98 %) (33). Il n'existe donc pas de consensus sur les critères à utiliser.

L'association de lésion vasculaire à la MA est fréquente de l'ordre de 20 à 40% des cas dans les séries autopsiques (34). Le lien entre MA et les pathologies cérébrovasculaires est discuté mais fait l'objet de nombreuses controverses (35).

## 4. Exploration des troubles cognitifs

### 4.1. Bilan clinique : natures des troubles cognitifs et évaluation neuropsychologique

L'évolution des maladies neurodégénératives est caractérisée par la survenue de troubles cognitifs conduisant potentiellement un syndrome démentiel. La nature des atteintes cognitives peut être variée et les tests neuropsychologiques permettant leurs caractérisations doivent être adaptés. Les sujets étudiés dans le cadre de ce travail présentaient des plaintes mnésiques. Les paragraphes suivants tâcheront de rappeler de façon brève les différents domaines de la fonction cognitive, notamment la mémoire et leurs moyens d'exploration.

#### 4.1.1. Nature des troubles cognitifs

##### La mémoire :

En 1972, le psychologue Endel Tulving établit la distinction entre mémoire sémantique et mémoire épisodique.

La mémoire sémantique est communément définie comme l'ensemble des connaissances sur le monde, ce qui inclut les mots, les objets, lieux et personnes (36). Cette fonction peut s'altérer au cours du déclin cognitif, à l'exemple de la MA où la mémoire sémantique se dégrade de façon progressive entraînant tout d'abord une perte des attributs des concepts, puis celle des concepts dans leur intégralité.

La mémoire épisodique porte sur les événements de vie du patient. La construction de cette mémoire fait appel à trois étapes, la première correspond à l'encodage de l'information. Elle fait intervenir le lobe frontal et pariétal afin d'analyser et d'organiser l'information et créer une « trace mnésique ». La deuxième étape est le stockage de la « trace mnésique », cette phase fait appel aux structures hippocampiques. Dernière étape, la récupération est le processus d'accès à la « trace mnésique » celle-ci fait appel au lobe frontal.

##### Les fonctions exécutives :

En psychologie, les fonctions exécutives désignent l'ensemble des processus cognitifs nécessaires à l'aboutissement d'un but complexe, mais aussi à la variation et l'adaptation du comportement en fonction de l'information reçue à chaque instant. Elles permettent donc la planification, l'organisation, l'élaboration de stratégies.

### Les capacités visuo-spatiales :

Les capacités visuo-spatiales permettent l'orientation dans l'espace, la perception des objets de l'environnement du patient. Elles incluent l'aptitude de perception correcte des stimuli visuels et leurs reconnaissances.

### Le langage :

Le langage peut être analysé sous différentes formes, sa forme écrite comprenant la lecture (et la compréhension de l'information lue) et l'écriture, la forme orale comprenant la compréhension de l'information parlée et de l'expression.

### L'attention :

Elle correspond au maintien à un haut niveau de conscience d'un événement extérieur (stimuli auditifs, visuels...) ou intérieur (pensée). Il existe plusieurs formes d'attention : l'attention automatique créée par une alerte extérieure, ou l'attention volontaire induite par le patient lui-même.

## 4.1.2. Evaluation des fonctions cognitives :

### Mini-Mental State Examination (MMSE):

L'utilisation du MMSE lors du dépistage des déficits cognitifs permet une évaluation cognitive globale (37). Cet instrument standardisé comprend 30 items (1 point par item) explorant la mémoire, le langage, la praxie, l'attention, le calcul et l'orientation temporo-spatiale (Annexe 4). Cet outil rapide fournit une quantification des déficits permettant une comparaison entre les patients mais également le suivi évolutif d'un même patient.

Cependant le MMSE seul ne permet pas de poser le diagnostic de démence ni d'en préciser le type, un examen neuropsychologique complet est donc nécessaire.

Des tests plus spécifiques doivent donc être réalisés. Les recommandations HAS d'octobre 2011 sur l'exploration des démences laissent le choix des tests neuropsychologiques « à l'appréciation du professionnel qui les réalise » (38). Les quelques tests présentés dans les paragraphes suivants ont été utilisés dans l'exploration de nos sujets, ils permettent d'évaluer de façon plus spécifique les différentes facettes des troubles cognitifs.

### Test de fluences verbales

L'intégrité du stock sémantique et les processus de récupération de l'information peuvent être évalués par les tests de fluence verbale. On distingue les tests de fluence sémantique et phonémique. Le premier consiste à demander au patient de produire en un temps limité le maximum de mots appartenant à la même catégorie sémantique (animaux, meubles...). Le second consiste à demander aux patients de produire le maximum de mots commençant par une lettre donnée habituellement P, R ou V. Les tests de fluence sémantique sont considérés comme les plus spécifiques de la mémoire sémantique alors que les tests de fluence phonémiques seraient également dépendants des fonctions exécutives (39).

### Test de Grober et Buschke (ou RL/RI 16) :

La mémoire épisodique est évaluée par l'intermédiaire des tests de rappel libre et indicé comme le RL/RI-16 (Annexe 5). Il permet l'évaluation des fonctions d'apprentissage, de stockage de l'information et de récupération. Celui-ci est constitué de 16 mots, appartenant à des catégories distinctes, présentés aux patients par groupe de quatre. L'examineur fait lire au sujet un mot correspondant à une catégorie sémantique donnée (par exemple « domino » pour « jouet », puis un rappel indicé immédiat est réalisé (quel était le jouet ?)). Cette phase permet le contrôle de l'encodage. Cette étape est répétée au maximum trois fois sans limite de temps, le nombre total de mots rappelés et le nombre d'intrusion sont alors notés. Au décours d'une tâche distractive de 20 secondes, le patient est soumis à une épreuve de rappel libre (le patient donne l'ensemble des mots dont il se souvient) puis à un rappel indicé. Cette étape est répétée au décours d'une seconde tâche distractive de 20 minutes (40).

### Le test de Benton

La perception visuelle, la mémoire visuelle et les attitudes visuo-constructives peuvent être explorées par l'intermédiaire du test de Benton (41). Il existe cinq modes différents de réalisation de ce test qui varient en fonction du temps de présentation de l'image au patient (5, 10 secondes ou autant que nécessaire), du délai avant reproduction de l'image (sans délai ou après 15 secondes d'attente) ou de reconnaissance de l'image parmi 4 autres images exposées. Selon le mode d'administration A, les dessins sont présentés aux patients pendant une durée de 10 secondes puis reproduite immédiatement par le patient qui est muni d'une feuille de papier blanc d'un crayon et d'une gomme. Une première note correspondant au nombre de dessin correct (notation de type tout ou rien 1 ou 0 point) est établie, une seconde note « note d'erreur

» prenant compte le type d'erreur commise par le patient permet d'obtenir un indice d'efficience générale.

Six catégories d'erreur peuvent avoir lieu : commission, déformation, persévérance, rotation, déplacement, erreur de dimension.

Certains types d'erreurs peuvent orienter vers un type d'atteinte, à l'exemple de la persévérance qui oriente davantage vers une lésion frontale, alors que l'omission des éléments périphériques oriente vers une lésion du lobe pariétal droit.

#### Trail Making Test : TMT

Ce test mis au point en 1944 par l'armée américaine est l'un des plus utilisés dans l'évaluation des fonctions exécutives (42). Ce test comprend deux parties le TMT A et le TMT B (Annexe 6). La première consiste à relier aussi vite que possible une série de chiffres croissants allant de 1 à 25 tandis que la seconde consiste à relier de façon alternée une série de chiffres de 1 à 13 et des lettres de « A » à « L » afin d'obtenir une suite (1-A-2-B-3-C...). Le patient doit donc planifier en parallèle et de façon alternée deux séries distinctes en activant la série pertinente et en inhibant de façon temporaire celle qui ne l'est pas.

De nombreuses études ont montré la pertinence de ce test dans l'étude de la MA mais aussi au stade précoce de MCI (42)(43).

Les informations tirées de ce test sont le temps d'exécution de la tâche et l'analyse des erreurs commises. Un temps d'exécution augmenté notamment du TMT B peut être le résultat de différents mécanismes déficitaires comme un déficit de flexibilité, de planification, d'inhibition des automatismes ou bien encore un ralentissement moteur (44).

Les erreurs les plus fréquentes retrouvées dans les populations atteintes de MA sont liées à des défauts de flexibilité et d'inhibition (45).

Les valeurs normales du TMT ont été établies sur une population de 8995 personnes non démentes. Le 10<sup>e</sup> percentile correspond au seuil habituellement utilisé pour la définition du MCI selon les critères de Peterson et al (46).

#### 4.2. Evaluation de la composante vasculaire

Ce chapitre est ici développé puisque notre population étudiée comporte des sujets âgés hypertendus. Ainsi, le lien qui existe entre la pression artérielle et l'altération des fonctions cognitives est bien connu, les études montrant même que la pression artérielle centrale (PAC) possède une meilleure valeur prédictive des performances cognitives comparativement à la

pression artérielle périphérique. Ceci est lié au fait que la PAC reflète davantage la circulation sanguine cérébrale (47).

Afin d'établir un éventuel lien entre les plaintes mnésiques présentées par les sujets de cette étude et la composante vasculaire, les patients ont bénéficié d'un certain nombre de mesures parmi lesquelles la pression artérielle périphérique et la PAC.

La pression artérielle périphérique a été mesurée au niveau brachial en position couchée avec un dispositif semi-automatique oscillométrique (Omron 705IT, Kyoto, Japon) après une période de repos d'au moins 10 minutes. Les mesures systoliques, diastoliques, la pression pulsée et moyennes ont été enregistrées trois à quatre fois pour permettre le calcul d'une moyenne.

Un certain nombre de méthodes sont disponibles pour évaluer la PAC. La méthode la plus directe est le cathétérisme cardiaque et l'enregistrement de la pression sanguine dans l'aorte ascendante en utilisant un cathéter détecteur de pression, cependant cette méthode est trop invasive. D'autres méthodes moins invasives existent. Dans le cadre de cette étude, la PAC a été déterminée par l'analyse transcutanée de l'onde de pulsation carotidienne avec un tonomètre à aplanation (PulsePen, Dia Tecne, Milan, Italie) (48). La pression carotidienne est considérée comme un bon substitut de la pression aortique en raison de sa proximité avec celle-ci.

L'objectif secondaire de cette étude sera de mettre en relation les mesures de pressions artérielles avec l'imagerie TEP-<sup>18</sup>F-FDG et IRM de diffusion afin d'établir une éventuelle participation vasculaire aux modifications conjointes de la substance blanche et grise sur ces deux modalités d'imagerie.

A titre informatif, d'autres paramètres vasculaires comme la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale peuvent être mesurés. L'aorte a pour rôle la transmission du sang vers la périphérie et l'amortissement du choc pulsatile. Avec l'âge, les fibres d'élastine de l'aorte dégénèrent, provoquant une rigidification aortique qui perd donc sa capacité d'amortissement (49). La rigidité artérielle induite par ce phénomène constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (50). La vitesse de propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale est un bon reflet de cette rigidité. Ce dernier paramètre a été testé chez les patients de notre étude, mais aucune corrélation entre sa valeur et les modifications conjointes de la substance blanche et grise en TEP-<sup>18</sup>F-FDG et IRM de diffusion n'a été mise en évidence.

### 4.3. L'imagerie du déclin cognitif et de la démence

#### 4.3.1. IRM morphologique :

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de décembre 2011, tout comme le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale de 2013 (recommandation de grade A), indiquent la nécessité d'une imagerie cérébrale systématique dans toute démence de découverte récente (38,51). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix essentiel du bilan et présente plusieurs intérêts. Il a pour rôle d'éliminer les rares causes éventuelles de démence curable (processus expansif intracrânien, hématome, hydrocéphalie à pression normale...) mais aussi d'identifier et de quantifier d'éventuelles lésions vasculaires. Enfin, il contribue au diagnostic positif des démences neurodégénératives en recherchant un pattern d'atrophie évocateur de la maladie neurodégénérative suspectée.

Le protocole IRM recommandé par la SFR (société française de radiologie) et la SFNR (société française de neuroradiologie) (52), conforme aux recommandations de la HAS et visant à standardiser et homogénéiser les pratiques, permet de répondre à ces objectifs.

Il comporte plusieurs séquences parmi lesquelles la séquence volumique tridimensionnelle pondérée en T1, correspondant à une image anatomique permettant notamment d'évaluer l'importance de l'atrophie corticale et sa localisation, une séquence axiale FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery), permettant entre autre d'évaluer la leucopathie vasculaire par l'intermédiaire du score de Fazekas, une séquence axiale pondérée en écho de gradient T2 (T2\*) à la recherche de micro-saignements cérébraux (microbleeds) observés dans le cadre d'une maladie des petits vaisseaux ou d'une angiopathie amyloïde et une séquence coronale pondérée T2 en coupes fines perpendiculaires au plan des hippocampes.

Dans la situation où l'IRM n'est pas réalisable en raison de l'état démentiel avancé du patient ou de l'existence d'une éventuelle contre-indication, un scanner non injecté pourra être réalisé.

#### 4.3.2. Analyse microstructurale en IRM de diffusion

L'IRM de diffusion apporte des informations supplémentaires non accessibles avec les séquences d'IRM morphologiques précédemment décrites. Cette séquence étudie les mouvements des molécules d'eau et leurs perturbations au cours des processus pathologiques. Notre intérêt se porte sur deux paramètres pouvant être obtenus à partir de l'imagerie de diffusion et étant des bons paramètres pour mesurer l'intégrité de la substance blanche à l'échelle micro-structurale.



#### 4.3.2.1. Le coefficient de diffusion apparent (ADC) :

L'ADC, exprimé en  $\text{mm}^2/\text{sec}$ , évalue de façon quantitative le degré de mobilité des molécules d'eau et renseigne ainsi sur la structure des tissus (perméabilité des membranes, compartimentation). Afin de s'affranchir de la direction du gradient de diffusion appliqué lors de l'acquisition, on utilise le tenseur de diffusion (DTI). Il consiste en la combinaison de plusieurs données d'images pondérées en diffusion (DWI) selon des gradients de directions différentes. Pour obtenir ce dernier, il faut mesurer l'atténuation en diffusion selon 6 directions minimum de l'espace (15 au cours de notre étude). La mesure de la diffusion moyenne ainsi obtenue est communément appelée diffusivité,  $\text{ADC}_{\text{mean}}$  ou  $\text{ADC}_{\text{trace}}$ .

L'utilisation clinique habituelle de l'imagerie de diffusion est le diagnostic précoce et quasi-immédiat des AVC ischémiques. Chez les patients MCI et dans la pathologie démentielle l'IRM de diffusion n'est utilisée qu'en recherche clinique. La mesure de l'ADC a été corrélée aux performances cognitives évaluées par les tests neuropsychologiques chez les patients déments et MCI (53,54).

Notre analyse étudiera son intérêt dans une population de patients âgés hypertendus présentant des plaintes mnésiques subjectives.



**Figure 1 : Exemple de cartographie ADC dans un contexte d'accident vasculaire ischémique aigu.**

*Etoile rouge* : hyposignal du bras postérieur de la capsule interne gauche en rapport avec l'ischémie témoignant d'une baisse de l'ADC.  
*Etoile bleue* : hypersignal du liquide céphalorachidien dont l'ADC est normalement élevé.

#### 4.3.2.2 La Fraction d'Anisotropie (FA) :

La FA permet d'évaluer l'organisation du déplacement des molécules d'eau. Sa valeur varie de 0 à 1, une valeur proche de 0 signifiant que les molécules d'eau se déplacent dans toutes les directions de l'espace, sans direction privilégiée (à l'exemple du LCR où le déplacement ne

subit pas de restriction directionnel) alors qu'une valeur proche de 1 signifie que le déplacement s'effectue de façon préférentielle dans une seule direction (anisotropie).

Dans la substance blanche la diffusion des molécules d'eau est dite anisotrope, ce qui signifie qu'elle s'effectue de façon préférentielle selon une direction déterminée par les fibres axonales. Dans notre étude l'analyse de la FA globale n'as pas montré de corrélations significatives avec le métabolisme FDG.

#### 4.3.3. Imagerie fonctionnelle : tomographie par émission de positons au $^{18}\text{F}$ -fluoro-désoxyglucose (TEP- $^{18}\text{F}$ -FDG)

Les recommandations HAS de décembre 2011 et le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale de 2013 (recommandation de grade A), posent les indications de la TEP- $^{18}\text{F}$ -FDG dans le cadre du bilan de démence (38,51). Celle-ci est indiquée dans le diagnostic précoce de la MA ou en cas de présentation atypique. Elle est également indiquée en cas de doute diagnostique avec une dégénérescence frontotemporale. Elle peut être utile pour le diagnostic de MA cliniquement probable.

Le métabolisme du FDG est un témoin indirect de l'activité neuronale qui génère des besoins énergétiques en glucose apportés par le débit sanguin cérébral local. Il est donc un très bon reflet de la fonction de la substance grise cérébrale. Le diagnostic topographique établi par l'imagerie TEP- $^{18}\text{F}$ -FDG est corrélé au phénotype clinique. Il permet la distinction entre les dégénérescences corticales diffuses de type MA ou démence à corps de Lewy et les atteintes lobaires de type DFT, APP, démence sémantique ou atrophie corticale postérieure.

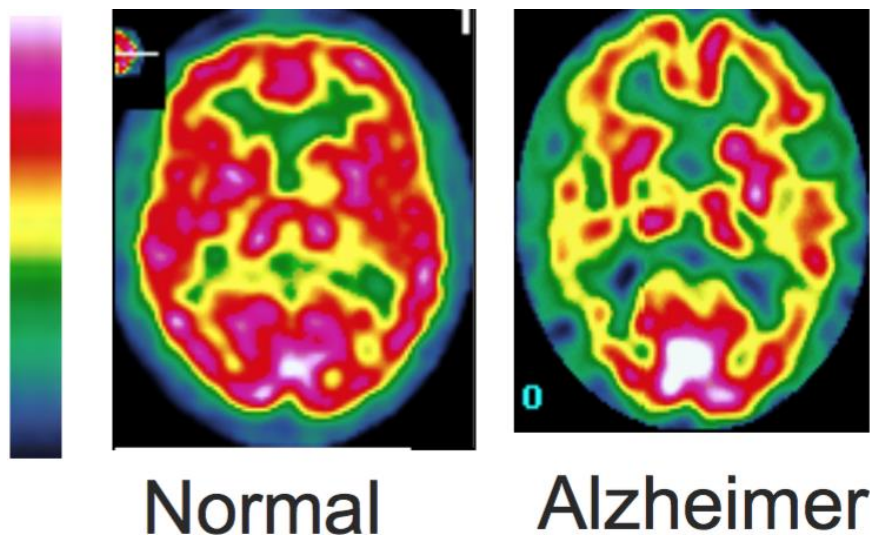
La MA est à l'origine de la réduction du métabolisme cérébral en rapport avec des pertes ou dysfonction synaptique et une diminution de la densité neuronale. Ces dysfonctions affectent de façon préférentielle certains territoires corticaux et sont à l'origine d'un pattern évocateur. Ce pattern correspond à un hypométabolisme du cortex associatif, plus marqué au niveau pariétal, temporal et cingulaire postérieur. On observe par ailleurs un aspect préservé des aires primaires, du cervelet et des structures sous-corticales (55).

Bien que ne faisant pas partie des critères NINCDS-ADRDA et DSM-IV-TR pour le diagnostic de MA, la TEP- $^{18}\text{F}$ -FDG fait partie au même titre que l'IRM ou que l'analyse du LCR du faisceau d'argument pouvant orienter vers une MA probable puisque ces différentes modalités sont des marqueurs plus ou moins directs de neurodégénérescence.

Les performances diagnostiques de la TEP- $^{18}\text{F}$ -FDG sont excellentes. Selon une méta-analyse (56) elle permet la distinction des patients Alzheimer vs témoins sain avec une sensibilité de

90% et une Sp de 89%. Elle permet également de différencier la MA des autres démences avec une Se de 92% et une Sp de 78%.

Dans les états pré démentiels, la TEP-<sup>18</sup>F-FDG est utilisée en recherche clinique. Les études visant à déterminer sa capacité à identifier les signes précoces de démences ou à prédire une éventuelle conversion en démence sont nombreuses (57).



**Figure 2 :** Exemples de TEP-<sup>18</sup>F-FDG : chez un patient sain image de gauche et chez un patient Alzheimer, image de droite.

#### 4.3.4. Utilisation de l'imagerie multimodale

L'imagerie multimodale implique des techniques d'imagerie différentes apportant chacune une information spécifique. La particularité est la mise en correspondance des différentes modalités permettant de tirer parti des caractéristiques de chacune d'elle. Bien plus qu'une sommation d'informations, elle permet d'associer les anomalies visualisées sur chaque modalité afin d'établir des correspondances ou d'éventuels liens de cause à effet.

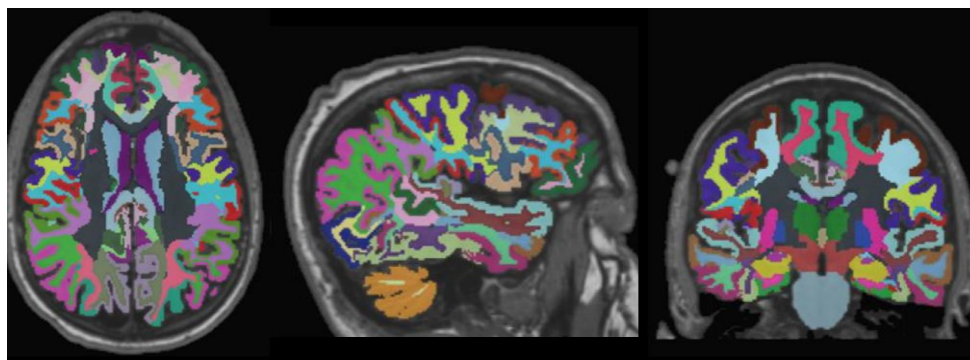
L'utilisation de l'imagerie multimodale en neurologie est variée aussi bien dans le domaine de la recherche qu'en pratique clinique. La TEP-IRM en est l'exemple type associant l'imagerie morphologique IRM à l'imagerie fonctionnelle TEP. Elle est utilisée dans différents domaines en neurologie allant de l'épilepsie à la pathologie tumorale.

Dans le cadre cette étude, une analyse multimodale basée sur les données métaboliques de la TEP-<sup>18</sup>F-FDG et microstructurales de l'IRM de diffusion sera réalisée. Elle aura pour objectif de mettre en lien les variations du métabolisme cortical avec les variations microstructurales de la substance blanche globale.

Dans le souci d'obtenir des résultats reproductibles, notre analyse repose sur des données quantitatives faisant appel à des procédés de traitement préalable des images.

Pour l'analyse microstructurale de la substance blanche en IRM de diffusion, nous avons utilisé le logiciel FreeSurfer (FreeSurfer software version 5.2) qui correspond à un ensemble d'outils automatisés permettant la reconstruction de la surface corticale du cerveau à partir de données anatomiques et la superposition de données d'IRM fonctionnelle sur les données reconstruites. Cet outil permet le calcul de l'épaisseur corticale ainsi que les volumes des structures corticales et sous-corticales. L'utilisation de FreeSurfer nous a permis d'automatiser l'isolement et la parcellisation de la substance blanche nécessaire à l'obtention de l'ADC global et par lobe de la substance blanche.

L'information nécessaire à la distinction de substance blanche et grise est contenue dans les images anatomiques T1, tandis que la quantification de l'ADC fait appel aux images de diffusion. Pour pouvoir isoler correctement et de façon automatisé les données de diffusion de la substance blanche il est donc nécessaire d'établir une correspondance entre ces deux images. Etant donnée l'importante variabilité anatomique du cortex cérébral la première étape consiste à normaliser l'ensemble des images 3D T1 à un atlas, cette étape est la « registration » ou normalisation spatiale. Les transformations nécessaires à cette étape sont ensuite appliquées aux images DTI respectives de chaque patient via la fonction « Dt-Recon » de FreeSurfer. Puis un modèle de segmentation nommé « wmparc » a été utilisé afin d'isoler les valeurs d'ADC de la substance blanche totale et par lobe dans chacun des cerveaux des patients spatialement normalisés.



AXIAL

SAGITAL

CORONAL

**Figure 3 :** Illustration de la segmentation wmparc par FreeSurfer.

L'analyse quantitative du métabolisme cortical en TEP a été rendu possible grâce à l'utilisation d'un logiciel de quantification voxel-à-voxel : Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University college London, London, UK).

L'analyse automatisée via SPM nécessite deux étapes, une première de normalisation spatiale et une seconde d'analyse statistiques.

Le processus de normalisation est une étape essentielle du prétraitement, il correspond à une déformation des images fonctionnelles TEP afin de les replacer dans un repère anatomique standard appelé « template », de manière assez semblable à ce qui a été réalisé au préalable pour les images d'IRM morphologique. Cette transformation fait appel à des déformations dites affines (translation, rotation, cisaillement et homothétie) et non affines obtenues grâce à des fonctions cosinus.

Cette normalisation peut être effectuée directement en déformant les images TEP afin qu'elles correspondent au « template » MNI fourni par SPM (MNI : Montréal Neurological Institute ; McGill University, Montreal, Quebec, Canada). Celui-ci a été créé à partir d'imageries cérébrales PET (15)O-H(2)O, mais est utilisé en routine quel que soit le radiotracteur. Dans notre étude nous avons fait le choix de l'utilisation d'un « template adapté » basé sur les données morphologique IRM de nos patients. Ce « template adapté » provient de la moyenne des images TEP normalisées, ces dernières images TEP bénéficiant des mêmes transformations de normalisation au repère spatial MNI de SPM que leurs IRM respectives. Ce processus de normalisation, qui utilise les données de l'imagerie morphologique, permet d'appliquer aux images fonctionnelles TEP des modifications d'une meilleure résolution spatiale. De plus, une correction de l'effet de volume partiel a pu être appliqué à nos images TEP, en intégrant dans nos analyses statistiques un masque de substance grise provenant de l'IRM morphologique de chaque patient (après segmentation de l'IRM).

La seconde partie de cette analyse quantitative consiste en une analyse statistique voxel-à-voxel du métabolisme cortical. Cette analyse permet de comparer les valeurs de chaque voxel cérébral entre individus, et dans notre cas de les corrélérer aux valeurs d'ADC de la substance blanche totale et par lobe, via un modèle de régression linéaire. Des covariables ont été appliquées dans cette analyse, notamment l'effet de l'âge et du sexe, connu pour avoir des répercussions sur le métabolisme cérébral (58). Les régions corticales dont le métabolisme FDG est corrélé aux variations de l'ADC total ou par lobe ont pu être ainsi déterminées selon l'atlas MNI (Montreal National Institute) fourni dans SPM et leurs valeurs de métabolisme extraites pour chaque cluster considéré, en utilisant le logiciel Marsbar® (Marseille, France).

Cette technique d'analyse conjointe de la TEP-<sup>18</sup>F-FDG avec l'imagerie de diffusion a déjà fait preuve de son intérêt dans les populations de patients MCI et déments (59,60).

A notre connaissance il n'existe pas d'étude réalisée chez les patients présentant de simple plaintes mnésiques subjectives. Notre étude aura donc pour objectif principal d'étudier les variations conjointes du métabolisme cortical mesuré en TEP-<sup>18</sup>F-FDG et de la diffusion en IRM substance blanche, chez des patients hypertendus présentant des plaintes mnésiques subjectives. Cette analyse multimodale permettra de quantifier et déterminer la localisation des régions corticales concernées par de telles variations.

## ARTICLE :

### **Cross-sectional variations of white and grey-matters in older hypertensive patients with subjective memory complaints**

Ahmed CHETOUANI, MD<sup>a</sup>; Gabriela HOSSU, PhD<sup>b</sup>; Mohammad B. CHAWKI, MD<sup>a</sup>; Anna KEARNEY-SCHWARTZ, MD<sup>c,d</sup>; Florence CHAUVEAU-BEURET, MD<sup>e</sup>; Serge BRACARD, MD, PhD<sup>e,f</sup>; Veronique ROCH, MSc<sup>a</sup>; Vincent LEBON, MD, PhD<sup>g</sup>; Pierre-Yves MARIE, MD, PhD<sup>a,c,h</sup>; Athanase BENETOS, MD, PhD<sup>d,f</sup>; Laure JOLY, MD, PhD<sup>d,f</sup> and Antoine VERGER, MD, PhD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> CHU-Nancy, Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Nancy, F-54000 France;

<sup>b</sup> INSERM U947, Nancy F-54000 France;

<sup>c</sup> INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-IT 1433, Nancy F-54000 France;

<sup>d</sup> CHU-Nancy, Department of Geriatric Medicine, Nancy, F-54000 France.

<sup>e</sup> CHU-Nancy, Department of Neuroradiology, Nancy, F-54000 France;

<sup>f</sup> INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-P 9501, Nancy, F-54000 France;

<sup>g</sup> Department of Nuclear Medicine Frédéric Joliot, CEA, Orsay, F-91400 France.

<sup>h</sup> INSERM, U1116, Nancy, F-54000 France.

**Word count:** 5789 + 2 Figures + 3 Tables

**For correspondence:** Dr. Antoine VERGER, CHU-Nancy, Hôpitaux de BRABOIS,

Service de Médecine Nucléaire, Allée du Morvan, 54500 Vandœuvre, FRANCE.

Telephone: +(33)383153911, Fax: +(33)383153839, E-mail: [a.verger@chu-nancy.fr](mailto:a.verger@chu-nancy.fr)

**Short title:** DTI and <sup>18</sup>F-FDG PET in SCI older hypertensive patients

## Highlights

- Variations of overall white matter are associated to the metabolism of certain areas
- These grey-matter areas define an Alzheimer-like cortical pattern
- Variations of white and grey-matters are linked to results of cognitive tests
- Variations of white and grey-matters are linked to central blood pressure



## **Abstract**

Mild cognitive impairment and Alzheimer dementia involve a grey-matter disease, which may be quantified by  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) but also, white-matter damages evidenced by diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) and that could play an additional pathogenic role. This study aimed at determining whether such DTI and PET variations are also associated in a high-risk population of older hypertensive patients suffering of only subjective memory complaints.

Sixty older hypertensive patients ( $75\pm 5$  years) with subjective memory complaints were referred to DTI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET brain imaging, executive and memory tests and peripheral and central blood pressures (BP) measurements. Mean apparent diffusion coefficient ( $\text{ADC}_{\text{mean}}$ ) was determined within overall white-matter and correlated to the grey-matter repartition of the metabolic rate of glucose (CMRGlc) with a whole-brain voxel-based analyses of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET images.

$\text{ADC}_{\text{mean}}$  was variable between individuals, ranging from 0.82 to  $1.01 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$ , and in relation mostly with CMRGlc of areas involved in Alzheimer disease such as temporal intern areas, posterior associative junctions, posterior cingulum but also insulo-opercular areas (global correlation coefficient: -0.577,  $p < 0.001$ ). The  $\text{ADC}_{\text{mean}}$ , as well as the CMRGlc of the interrelated grey-matter areas, were additionally and concordantly linked to the results of executive and memory tests and to systolic central BP (all  $p < 0.05$ ).

Cross-sectional variations in the overall white brain matter are linked to the metabolism of Alzheimer-like cortical areas and to cognitive performance in older hypertensive patients with only subjective memory complaints. Additional relationships with central BP comfort the hypothesis of a contributing pathogenic role of hypertension.

**Key-words:** Diffusion Tensor Imaging; FDG PET; elderly; subjective memory complaint; HTA

## 1. Introduction

Subjective cognitive impairment (SCI) is common in the elderly, referring to a subjective sensation that cannot be confirmed by objective neuropsychological tests (Jessen et al., 2014). This situation is not considered as a definite neurodegenerative processes, such as mild cognitive impairment (MCI) or Alzheimer dementia (AD), but it may precede a further cognitive decline and the development of a dementia (Kielb et al., 2017).

In addition, impaired cognitive performance has been associated with cardiovascular (CV) risk factors such as hypertension (Ferreira et al., 2017; Muller et al., 2007; Rafnsson et al., 2007), in line with our recent observation that the brain remodelling with age was linked to the level of central pulse pressure (Verger et al., 2015). Therefore, it is likely that the older hypertensive patients with SCI might constitute a particularly high-risk group for subsequent cognitive impairment and such patients might benefit of dedicated modalities of medical management and of early diagnosis.

Recent MRI and PET imaging modalities can detect early changes in brain structure and/or metabolism, before the stage of any significant cognitive impairment. Among them, diffusion tensor imaging (DTI), through the mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{\text{mean}}$ ) could be particularly useful for the early diagnosis of neurodegenerative disorders (Fu et al., 2014). The value of this DTI-derived parameter provides a measurement of diffusion rate and its global value is more linked to global neurodegeneration process than local values (Kin et al., 2006). White matter  $ADC_{\text{mean}}$  is commonly increased in neurodegenerative diseases owing to the loss of axonal myelin and the disruption of cell membranes (Fu et al., 2014; Kin et al., 2006).

$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) is also a useful imaging method in this setting, owing to its ability of quantifying neuronal activity through the glycolytic metabolism of the brain grey-matter (Magistretti and Allaman, 2015).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET

is increasingly used for the early diagnosis of dementia and predementia states and more precisely, for detecting the degenerative component of these diseases, in accordance with the recommendation of the international Alzheimer's Association (McKhann et al., 2011). Recently, the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET abnormalities, which are documented in AD or MCI patients, were shown to correlate with the microstructural white matter changes observed with DTI (Yakushev et al., 2011a; Zimny et al., 2015; Walhovd et al., 2009). Up to now, however, it is not known whether these interrelated white- and grey-matter changes are documented in patients with only subjective memory complaints, before the stage of any definite cognitive impairment. Therefore, this dual DTI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET study aimed at determining whether cross-sectional variations within the white and grey brain-matters are also associated before the stage of any definite cognitive impairment, in a high-risk population of older hypertensive patients suffering of only subjective memory complaints.

## **2. Materials and methods**

### *2.1 Subjects*

This ancillary PET/MRI study was extracted from the ADELAHYDE longitudinal single-center study, which aimed at identifying factors associated with cognitive decline and white matter diseases in older hypertensive patients with subjective memory complaints (Analyse des DEterminants génétiques et environnementaux de la Leucoaraiose dans une population de sujets Agés Hypertendus présentant des troubles cognitifs DEbutants; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01351961). Inclusion and exclusion criteria have already been detailed elsewhere (Kearney-Schwartz et al., 2009).

A total of 131 patients participated to the ADELAHYDE-2 study and results of the present study are extracted from the second control visit which comprised a medical examination with measurement of central blood pressure (BP), various neuropsychological tests and a brain MRI (Ferreira et al., 2017). Among these 131 patients, 71 accepted to undergo an additional investigation by brain <sup>18</sup>F-FDG-PET (local Ethics Committee (CPP) agreement n° 2010-A01399-30), although the study population was finally restricted to 60 patients, 11 being excluded for technical issues with <sup>18</sup>F-FDG-PET (n=5) or for a significant cognitive impairment and a high probability of MCI (n=4) or AD (n=2) based on neuropsychological tests (score < 25 for Mini-Mental State Examination or <17 for free recall or <40 for total recall of the Grober-Buschke tests (Sarazin et al., 2007)).

All investigations were planned on the same day, except for the brain MRI, which was performed in the 3 following months.

### *2.2 Clinical cardiovascular and neuropsychological assessments*

Peripheral brachial BP was measured in the supine position with an oscillometric semiautomatic device (Omron 705IT, Kyoto, Japan) after an at least 10-min rest period. Systolic, diastolic, pulse and mean BPs were recorded three to four times and averaged for further analyses.

Central BP was determined in 56 patients (24 women) by the transcutaneous analysis of the carotid pulse wave with an applanation tonometre (Joly et al., 2009; Salvi et al., 2004).

Carotid pressures were deemed as a close surrogate of central pressures and calibrated with the diastolic and mean brachial BP values (the differences in diastolic and mean arterial pressure are minimal throughout the arterial tree) (Verger et al., 2015).

The neuropsychological assessment comprised: 1) a Mini-Mental State Examination test for global cognition (Folstein et al., 1975), 2) the Free and Cued recall tests (-i.e. (Hofman et al., 1997) a French equivalent of the Grober- Buschke test for the capacities of encoding and consolidation, as well as for the efficiency of the mechanisms of recovery (Grober et al., 1988), 3) a Benton Visual Retention Test for visuospatial capacities (Spreen and Benton, 1963), 4) the Verbal Fluency Test for executive function and long-term verbal memory (Strauss et al., 2006), and 5) the Trail Making Tests for visual attention and task switching (Ashendorf et al., 2008; Greenlief et al., 1985).

### *2.3 MRI acquisition and analysis*

All data were acquired on a 1.5-T magnet (Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) with an 8-element receive head coil (Invivo Corp, Orlando, FL). The protocol involved the recording of a 3-dimensional T1-weighted images, with the following parameters: slice thickness 1.4 mm; TE/TR/TI= 5/12/350 ms, field of view 240 mm (matrix size 256x256). A DTI axial acquisition was also performed with the following parameters: 15 non-collinear gradient directions with  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ , one  $b = 0$  reference image, contiguous slices of 5 mm

thickness; TE/TR= 72-100 / 9.600 ms, field of view 240 mm (matrix size of 128 × 128) covering the all brain and cerebellum).

An automated parcellation of the subcortical white matter was obtained on the 3D T1-weighted images from each patient and by using the « -recon-all » processing pipeline of the FreeSurfer software version 5.2. This parcellation was thereafter applied to the DTI images through a co-registration and a transformation in the 3D-T1 space of the DTI images (« Dt\_recon » function of the FreeSurfer software). Finally,  $ADC_{mean}$  values were obtained from the total white matter and from the different lobes using a subcortical white matter parcellation atlas « wmparc » (Salat et al., 2009).

#### *2.4 $^{18}F$ -FDG-PET recording and analysis*

The  $^{18}F$ -FDG-PET images were recorded on a Biograph <sup>TM</sup> 6 hybrid PET/Computed Tomography (CT) system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Patients were fasted for at least 6 hours before the injection of 4 to 5 MBq/kg of  $^{18}F$ -FDG and thereafter, they were placed in a quiet environment with eyes closed. Fifty minutes later, a 3-Dimensional Computed Tomography (CT) of the brain was recorded and immediately followed by a 3D PET brain recording of 15-min long. Images were reconstructed with an iterative 3-dimensional Ordered Subset Expected Minimization (OSEM) method, corrected for attenuation and diffusion and displayed through 2.7 x 2.7 x 2.7 mm<sup>3</sup> voxels.

A whole-brain statistical analysis was performed at a voxel-level using the SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK).  $^{18}F$ -FDG PET images were spatially normalized onto an adaptive template derived from MR and  $^{18}F$ -FDG PET images of our subjects, as previously reported (25). After normalization to the adaptive template,  $^{18}F$ -FDG PET images were smoothed with a Gaussian filter (FWHM 8 x 8 x 8 mm<sup>3</sup>) and normalized in intensity through ratios to mean cerebellum activity (Van Der Gucht et al., 2015). Thereafter, the PET images were corrected for partial volume effect using

the grey-matter volume segmented from co-registered MR images for each patient (Gutierrez et al., 2012).

The SPM linear regression models, planned for correlating the  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism from the brain grey-matter voxels to the  $\text{ADC}_{\text{mean}}$  values from overall white matter and for each lobe, were obtained: 1) at a threshold (voxel-level significance) of  $p < 0.005$ , 2) with a correction for cluster volume and using the expected voxels per cluster provided by SPM, to avoid type II errors as recommended (Lieberman and Cunningham, 2009) and 3) and by using age and gender as covariates. The anatomical localizations of significant clusters were identified using the MNI (Montreal National Institute) atlas.

Finally, mean relative values of the cerebral metabolic rate of glucose (CMRGlc) of the combination of clusters interrelated with  $\text{ADC}_{\text{mean}}$  of overall white-matter were extracted for each patient.

## *2.5 Statistical analysis*

Quantitative variables are expressed as means  $\pm$  standard deviations, and categorical variables as percentages. Student-T tests were performed for the 2-groups unpaired comparison of quantitative variables. Pearson coefficients were used to assess the correlation between  $\text{ADC}_{\text{mean}}$ , CMRGlc, cardiovascular parameters and/or neuropsychological test scores. A  $p < 0.05$  was determined as significant. Statistical analyses was performed with SPSS® 20.0 software. The statistical analyses planned with the SPM software have been already detailed above.

### **3. Results**

#### *3.1 Population characteristics and main recorded data*

The study population involved 60 patients ( $76\pm 5.1$  years old, 34 women) and according to the inclusion criterion, all were treated with at least one hypertensive medication. Seventeen (28%) had an uncontrolled hypertension, as defined for older subjects by a brachial systolic BP higher than 150 mmHg (Mancia et al., 2014). The main recorded quantitative data are shown in Table 1 for the overall population and with a comparison between men and women. No difference was documented between men and women except that certain neuropsychological tests were less well performed by men (Gröber and Buschke and Trail Making Tests).



**Table 1. Main recorded quantitative data with a comparison between men and women**

	<b>Overall</b> (n=60)	<b>Women</b> (n=34)	<b>Men</b> (n=26)
<b>Clinical and BP variables</b>			
Age (years)	76±5.1	75.4±4.6	76.5±5.6
Duration of hypertension (years)	21.8±8	22.6±8.6	20.7±7.3
Number of antihypertensive medications	2.0±0.9	2.0±0.9	1.9±0.9
Peripheral Systolic BP (mmHg)	142.6±17.3	142.7±16.9	142.5±18.2
Peripheral Diastolic BP (mmHg)	73.3±9.6	72.6±8.9	74.2±10.6
Peripheral Pulse pressure (mmHg)	69.3±12.7	70.1±14.1	68.3±10.6
Central Systolic BP (mmHg) †	134.1±18.9	132.5±19.2	136.3±18.7
Central Pulse pressure (mmHg) †	59.9±16.1	59.2±17.5	61±14.1
<b>Results of neuropsychological tests</b>			
MMSE (/30)	29.4±1.1	29.6±0.8	29.2±1.4
Benton score	12.8±6.8	14±6.9	11.2±6.5
Gröber and Buschke Free Recall (/48)	28.4±7.5	31±7	25±6.9 *
Gröber and Buschke Cued Recall (/48)	17.6±5.9	15.5±5.8	20.3±5 *
Trail Making Test A (sec)	47.9±14.8	46.4±12.3	49.8±17.4
Trail Making Test B (sec)	101.1±48.2	88.4±33.1	116.8±59 *
Verbal Fluency Test score (P letter)	12±4.2	12.6±4.7	11.3±3.5
Verbal Fluency Test score (R letter)	11.3±4.3	11.8±4.4	10.8±4.1
<b>ADC<sub>mean</sub> from overall white-matter (10<sup>-3</sup>.mm<sup>2</sup>.sec<sup>-1</sup>)</b>	<b>0.89±0.05</b>	<b>0.89±0.04</b>	<b>0.89±0.05</b>
Frontal ADC <sub>mean</sub>	0.89±0.05	0.89±0.05	0.90±0.05
Parietal ADC <sub>mean</sub>	0.85±0.04	0.86±0.05	0.85±0.04
Temporal ADC <sub>mean</sub>	0.85±0.04	0.85±0.04	0.85±0.04
Occipital ADC <sub>mean</sub>	0.85±0.04	0.85±0.03	0.84±0.04
Insular ADC <sub>mean</sub>	0.82±0.06	0.81±0.06	0.84±0.05

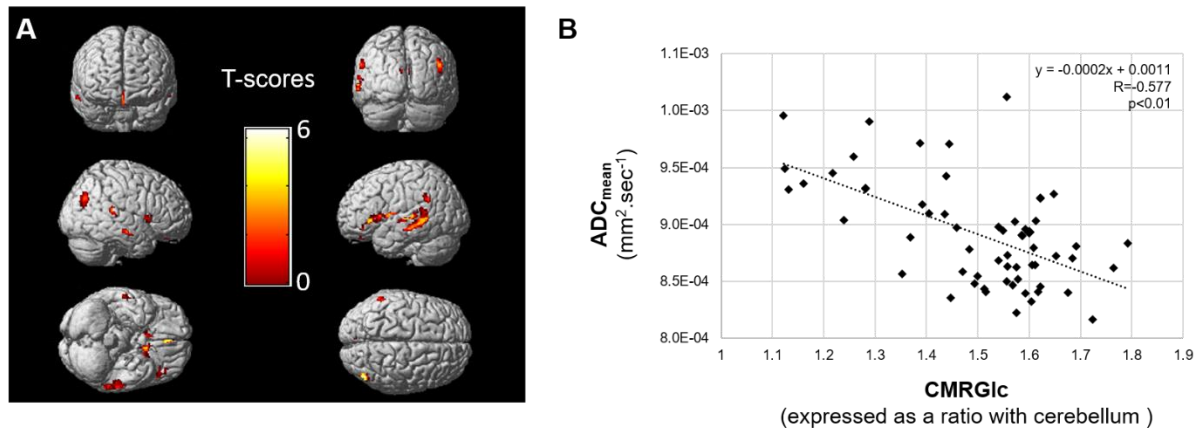
BP, Blood Pressure; MMSE, Mini-Mental-State-Examination; ADC<sub>mean</sub>, mean Apparent Diffusion Coefficient.

\*:  $p < 0.05$  for comparison with women. †: data available for only 56 patients (24 women)

### 3.2 Relationships between the inter-individual variations in ADC<sub>mean</sub> and in CMRGlc

The ADC<sub>mean</sub> of the overall white matter was variable between patients, ranging from 0.82 to 1.01. 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>.sec<sup>-1</sup>, and as detailed in Figure 1A and Table 2, this ADC<sub>mean</sub> was strongly and inversely related to the CMRGlc of areas extending over 23.3 cm<sup>3</sup> and involving temporal intern areas (BA 36), posterior associative junctions (BA 18-19-21-22-39-40), posterior cingulum (BA 30-31) and insulo-opercular areas (BA 11-13-47), independently of the additional influences of age and gender. The strength of the link existing between the ADC<sub>mean</sub> of the

overall white matter and the global CMRG1c from these interrelated grey-matter areas is also displayed in Figure 1B (Pearson coefficient: -0.577,  $p < 0.001$ ).



**Figure 1.** A: Three-dimensional volume rendering images representing the grey-matter areas for which the metabolic rate of glucose (CMRG1c) was significantly ( $p < 0.005$ , with minimum cluster size of 39 voxels) and negatively correlated with the mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{\text{mean}}$ ) of the overall white matter and by using age and gender as covariates (A). B: Linear and inverse relationship existing between the mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{\text{mean}}$ ) of the overall white matter and the global metabolic rate of glucose (CMRG1c) of the grey-matter voxels involved in the significant area displayed in Figure 1A.

Further SPM analyses, obtained with the white matter of each lobe instead of the overall with matter, are given in Table 2. Highly significant relationships were documented for the white-matter of occipital and temporal lobes and to a lower extent, of parietal lobe, with the selection of grey-matter sites being very close to those obtained with the  $ADC_{\text{mean}}$  of the overall white matter (see the description of these sites in Table 2 and corresponding SPM images in a supplementary file). By contrast, much poorer relationships were documented with the white-matter of the frontal lobe.

**Table 2. Volume and anatomical locations of the significant grey-matter clusters obtained through SPM linear regression models planned for correlating the CMRGlc of brain grey-matter voxels with the ADC<sub>mean</sub> values obtained from the overall white-matter or from the white-matter of each lobe separately, and with age and gender as covariables (p-value of 0.005, corrected for cluster volume (k=39)).**

	Volume (cm <sup>3</sup> )	Anatomical locations
<b>Overall ADC<sub>mean</sub></b>	23.3	Temporal intern areas (BA 36), posterior associative junctions (BA 18-19-21-22-39-40), posterior cingulum (BA 30-31) and insulo-opercular areas (BA 11-13-47)
<b>Frontal ADC<sub>mean</sub></b>	7.1	Left prefrontal dorso-lateral area (BA46), anterior cingulum (BA 32), right associative posterior junction (BA 39) and left insulo-opercular areas (BA 13, 41, 44, 45, 47)
<b>Parietal ADC<sub>mean</sub></b>	23.0	Posterior associative junctions (BA 18-19-21-22-39-40), posterior cingulum (BA 30-31) and insulo-opercular areas (BA 13-45-47)
<b>Temporal ADC<sub>mean</sub></b>	29.6	Posterior associative junctions (BA 18-19-21-22-39-40), posterior cingulum (BA 23-24-30-31) and insulo-opercular areas (BA 13-44-45-47)
<b>Occipital ADC<sub>mean</sub></b>	29.4	Temporal intern areas (BA 36), posterior associative junctions (BA 18-19-39-40), posterior cingulum (BA 30-31), and insulo-opercular areas (BA 13-44-45-47)

ADC<sub>mean</sub>, *mean Apparent Diffusion Coefficient*; BA, *Brodman Areas*.

### 3.3 Relationships with clinical and neuropsychological variables

As detailed in Table 3, the  $ADC_{mean}$  values of the overall white-matter were significantly correlated with an older age, with a deterioration of Gröber and Buschke and Trail Making tests and also, with higher peripheral systolic BP and higher central BP parameters (for systolic and pulse values).

These relationships were still significant when the  $ADC_{mean}$  values were replaced by the CMRGlc of the interrelated areas (Table 3), except that the relationship with the MMSE test became significant and that the central systolic BP became the sole significant BP parameter.

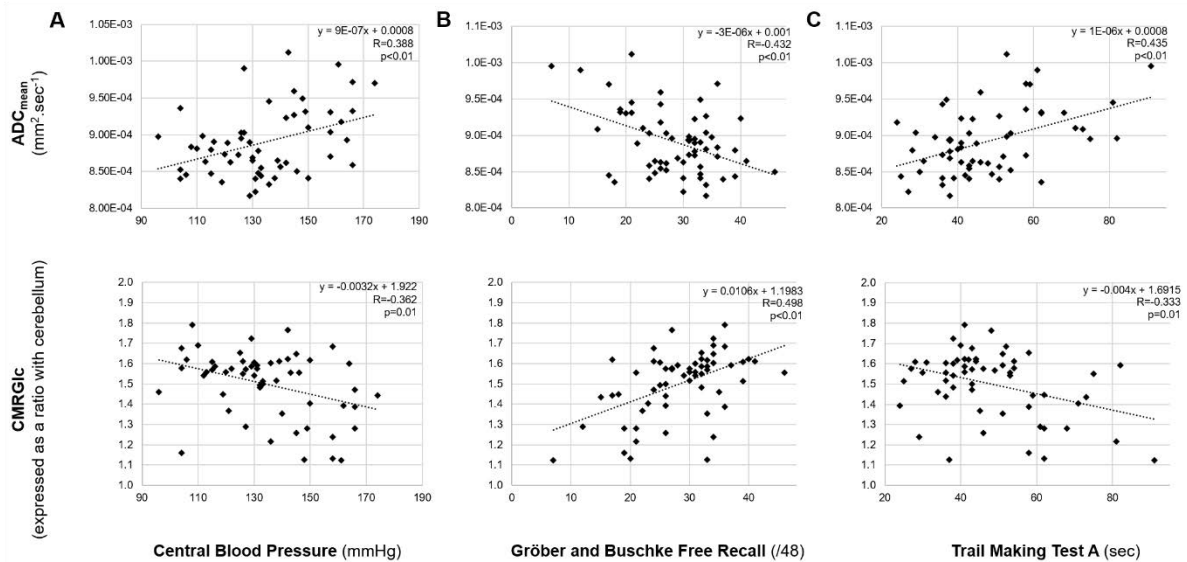
**Table 3. Pearson coefficients between the  $ADC_{mean}$  of the overall white-matter or the CMRGlc of areas correlated with global  $ADC_{mean}$ , and clinical and BP variables and scores of neuropsychological tests**

	Global $ADC_{mean}$	CMRGlc
<b>Clinical and BP variables</b>		
Age (years)	0.522 *	-0.315 *
Duration of hypertension (years)	0.243	-0.109
Number of antihypertensive medications	0.041	-0.144
Peripheral Systolic BP (mmHg)	0.272*	-0.210
Peripheral Diastolic BP (mmHg)	0.234	-0.142
Peripheral Pulse pressure (mmHg)	0.194	-0.178
Central BP (mmHg) †	0.388 *	-0.362 *
Central Pulse pressure (mmHg) †	0.302 *	-0.244
<b>Neuropsychological test scores</b>		
MMSE (/30)	-0.173	0.262 *
Benton score	-0.045	0.056
Gröber and Buschke Free Recall (/48)	-0.432 *	0.498 *
Gröber and Buschke Cued Recall (/48)	0.429 *	-0.406 *
Trail Making Test A (sec)	0.435 *	-0.333*
Trail Making Test B (sec)	0.384 *	-0.518 *
Verbal Fluency Test score (P letter)	-0.250	0.217
Verbal Fluency Test score (R letter)	-0.235	0.202

BP, Blood Pressure; MMSE, Mini-Mental-State-Examination;  $ADC_{mean}$ , Mean Apparent Diffusion Coefficient; CMRGlc, Cerebral Metabolic Rate of Glucose

\*: for significant relationships with  $p < 0.05$ . †: data available for only 56 subjects (24 women)

Correlations between global  $ADC_{mean}$ ,  $CMRGlc$  of interrelated areas and Gröber and Buschke, Trail Making tests, and central blood pressure are illustrated in Figure 2.



**Figure 2.** Linear relationships between the mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{mean}$ ) of the overall white matter (upper panel) or the cerebral metabolic rate of glucose ( $CMRGlc$ ) of areas interrelated with overall white matter  $ADC_{mean}$  (lower panel) and the level of central systolic blood pressure (A), the score of the Gröber and Buschke test free recall (B) and the score of Trail Making Test A (C).

## 4. Discussion

This dual DTI/<sup>18</sup>F-FDG-PET study shows that cross-sectional variations in the structure of the overall white-matter are linked to the metabolism of Alzheimer-like cortical areas in a high-risk population of older hypertensive patients suffering of only subjective memory complaints and thus, before the stage of any significant cognitive impairment. The clinical significance of these interrelated variations, as well as a possible contributing pathogenic role of hypertension, are strengthened by further relationships with neuropsychological tests and with central BP.

Multimodal DTI and FDG-PET imaging have already been reported in MCI or Alzheimer dementia patients (Sohn et al., 2015; Yakushev et al., 2011a, 2011b). The place of these two imaging modalities in the assessment of neurodegenerative disorders remain debated –i.e. with the most efficient imaging method being DTI for certain authors (Zimny et al., 2015) but rather <sup>18</sup>F-FDG-PET due to a closer link with cognitive impairment for others (Sohn et al., 2015). However, these two imaging methods don't give exactly the same information and furthermore, our study shows that this interrelation is already present at a very early stage of the development of cognitive impairment. Thereby, it is likely that a better understanding of this interrelation could constitute a key point for enhancing our knowledge on the development of neurodegenerative diseases.

The interrelation between grey and white-matter injuries are generally explained by the fact that any neuronal loss within cortical areas commonly leads to a degeneration of the corresponding fibre tracts within white matter (Bozzali et al., 2002). However, it is likely that this cause-effect relationship can also occur in the other sense with especially the white matter vascular lesions documented at MRI and which have been suggested to lead to a significant decrease in the metabolism of the frontal and temporal grey-matter (Verger et al., 2016).

The determination of  $ADC_{\text{mean}}$  allows an assessment of the overall white-matter volume without having previous hypothesis on specific diseased sites, contrary to the determination of fractional

anisotropy variations, which is mostly based on region-of-interest approach, especially for posterior cingulate and hippocampus (Bozoki et al., 2012; Fellgiebel et al., 2008; Walhovd et al., 2009; Zhuang et al., 2012). With the determination of  $ADC_{\text{mean}}$ , it could be observed that stronger influences on the  $CMRGlc$  of grey-matter was documented for the white-matter variations neighboring grey-matter damages, i.e. occurring within temporal and occipital lobes and to a lower extent, within parietal lobes (Table 2 and supplemental figure).

A striking observation was that these interrelated grey-matter areas corresponded mostly to typical Alzheimer dementia hypometabolism patterns (Chen et al., 2011), especially temporal intern areas, posterior associative junctions and the cingulum posterior (Brown et al., 2014). This observation leads to consider that these interrelated white- and grey-matter variations might truly constitute a very early stage of a cognitive neurodegenerative process and above all, this consideration is definitely supported by further relationships with the results of the neuropsychological tests.

Indeed, the  $ADC_{\text{mean}}$  of white matter, as well as the  $CMRGlc$  of the interrelated grey-matter areas, were significantly correlated to the results of Gröber and Buschke tests, giving evidence of a link with memory functions. It may be pointed out that such correlations were already documented between these tests and equivalent imaging parameters, but only in populations involving patients with abnormal tests and suffering from Alzheimer disease or MCI (Fu et al., 2014; Zimny et al., 2015). In the present study, these correlations were observed for variations in the results of Gröber and Buschke tests lying within the normal range and to the best of our knowledge, this constitutes a very original observation. The interrelated white- and grey-matter variations were additionally linked to a decrease in executive function, as assessed by trail making tests. This observation is far to be surprising since such a functional decrease was already documented in patients with low  $CMRGlc$  within temporal and parietal areas, as well as in those with white-matter lesions and yet presumably through an impaired connectivity with

the frontal grey-matter areas (Ewers et al., 2014; Scott et al., 2017).

Finally, although the exact mechanism of these interrelated white- and grey-matters variations remains to be precised, further relationships with BP level comfort the hypothesis of a contributing pathogenic role of hypertension. The central level of the systolic BP was indeed found here to be a strong correlate both for the white-matter  $ADC_{\text{mean}}$  and for the CMRGlc of the interrelated grey-matter areas. This observation is in line with the previous observations that the central BP is a strong predictor of brain remodelling in the elderly and also, a sensitive indicator of cognitive performance not predicted by brachial pressures (Verger et al., 2015). In this setting, the central BP as the advantage to more closely reflect the BP level received by brain arteries, when compared to the brachial BP that is dependent of a highly variable amplification of systolic BP from central to brachial arteries.

It remains to be determined whether this strong association with central BP is also documented in other population of older subjects and especially of those being free of any history of hypertension. Although a strong association with hypertension is well documented for grey-matter hypometabolism, as well as for future development of vascular dementia, it must be recognized that this association is less well established for neurodegenerative diseases. However, based on epidemiological, clinical (Gabin et al., 2017) and neuroimaging (Johnson and Albert, 2000) studies some authors have supported the hypothesis that Alzheimer disease could primarily have a vascular-related mechanism. Furthermore, a longitudinal study has found an association between antihypertensive treatments and a decrease in the rate of cognitive decline in two populations of hypertensive patients, one being treated by antihypertensive treatments (Tzourio et al., 1999). Our observations support the role of hypertension on not only the occurrence of white-matter lesions but also, on the decrease in the metabolism of certain grey-matter areas –i.e. those evolving in parallel to white-matter variations and setting in regions corresponding to the current Alzheimer disease pattern. In a more practical point of



view, these data suggest that hypertensive subject with normalized central systolic BP could be at lower risk of further deteriorations not only of white-matter but also of the grey-matter areas involve in cognitive diseases, further supporting the interest of drugs lowering central pulse pressure.

The principal limitation of our study is its cross-sectional configuration, without any longitudinal follow-up. Thereby, the impact of our imaging findings on the conversion in MCI or AD is presently unknown. Therefore, further longitudinal clinical trials conducted in populations at risk of cognitive decline and with long enough periods of follow-up, are needed. To summary, this dual DTI and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET study shows that cross-sectional variations in the structure of the overall white-matter are linked to the metabolism of Alzheimer-like cortical areas in older hypertensive patients, before the stage of definite cognitive impairment. The clinical significance of these variations are strongly supported by the further observation of relationships with the results of cognitive tests and finally, additional relationships with central BP comfort the hypothesis of a contributing pathogenic role of hypertension.

**Acknowledgements:** The authors thank Pierre Pothier for the critical review of the manuscript.

**Conflicts of interest:** none

**Funding:** none

## References

- Ashendorf, L., Jefferson, A.L., O'Connor, M.K., Chaisson, C., Green, R.C., Stern, R.A.,  
2008. Trail Making Test Errors in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and  
Dementia. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 23, 129–137.  
doi:10.1016/j.acn.2007.11.005
- Bozoki, A.C., Korolev, I.O., Davis, N.C., Hoisington, L.A., Berger, K.L., 2012. Disruption of  
limbic white matter pathways in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease:  
a DTI/FDG-PET study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1792–1802. doi:10.1002/hbm.21320
- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G.,  
Filippi, M., 2002. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using  
diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72,  
742–746.
- Brown, R.K.J., Bohnen, N.I., Wong, K.K., Minoshima, S., Frey, K.A., 2014. Brain PET in  
Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism. *RadioGraphics* 34, 684–  
701. doi:10.1148/rg.343135065
- Chen, K., Ayutyanont, N., Langbaum, J.B.S., Fleisher, A.S., Reschke, C., Lee, W., Liu, X.,  
Bandy, D., Alexander, G.E., Thompson, P.M., Shaw, L., Trojanowski, J.Q., Jack,  
C.R., Landau, S.M., Foster, N.L., Harvey, D.J., Weiner, M.W., Koeppe, R.A., Jagust,  
W.J., Reiman, E.M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2011.  
Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index.  
*NeuroImage* 56, 52–60. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.049
- Ewers, M., Brendel, M., Rizk-Jackson, A., Rominger, A., Bartenstein, P., Schuff, N., Weiner,  
M.W., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), 2014. Reduced FDG-  
PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly  
healthy subjects. *NeuroImage Clin.* 4, 45–52. doi:10.1016/j.nicl.2013.10.018

- Fellgiebel, A., Schermuly, I., Gerhard, A., Keller, I., Albrecht, J., Weibrich, C., Müller, M.J., Stoeter, P., 2008. Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46, 1698–1706.  
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.010
- Ferreira, J.P., Kearney Schwartz, A., Watfa, G., Zohra, L., Felblinger, J., Boivin, J.-M., Bracard, S., Hossu, G., Verger, A., Joly, L., Zannad, F., Rossignol, P., Benetos, A., 2017. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELAHYDE-2 Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*  
doi:10.1016/j.jamda.2017.01.008
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state." *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fu, J.-L., Liu, Y., Li, Y.-M., Chang, C., Li, W.-B., 2014. Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* 24, 343–348.  
doi:10.1111/jon.12061
- Gabin, J.M., Tambs, K., Saltvedt, I., Sund, E., Holmen, J., 2017. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res. Ther.* 9, 37. doi:10.1186/s13195-017-0262-x
- Greenlief, C.L., Margolis, R.B., Erker, G.J., 1985. Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Percept. Mot. Skills* 61, 1283–1289. doi:10.2466/pms.1985.61.3f.1283
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R., 1988. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903.

- Gutierrez, D., Montandon, M.-L., Assal, F., Allaoua, M., Ratib, O., Lövblad, K.-O., Zaidi, H., 2012. Anatomically guided voxel-based partial volume effect correction in brain PET: impact of MRI segmentation. *Comput. Med. Imaging Graph. Off. J. Comput. Med. Imaging Soc.* 36, 610–619. doi:10.1016/j.compmedimag.2012.09.001
- Hofman, A., Ott, A., Breteler, M.M., Bots, M.L., Slieter, A.J., van Harskamp, F., van Duijn, C.N., Van Broeckhoven, C., Grobbee, D.E., 1997. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet Lond. Engl.* 349, 151–154. doi:10.1016/S0140-6736(96)09328-2
- Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K.A., van der Flier, W.M., Glodzik, L., van Harten, A.C., de Leon, M.J., McHugh, P., Mielke, M.M., Molinuevo, J.L., Mosconi, L., Osorio, R.S., Perrotin, A., Petersen, R.C., Rabin, L.A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D.M., Sachdev, P.S., de la Sayette, V., Saykin, A.J., Scheltens, P., Shulman, M.B., Slavin, M.J., Sperling, R.A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P.J., Wagner, M., Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group, 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 10, 844–852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Johnson, K.A., Albert, M.S., 2000. Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiol. Aging* 21, 289–292. doi:10.1016/S0197-4580(00)00137-8
- Joly, L., Djaballah, W., Koehl, G., Mandry, D., Dolivet, G., Marie, P.-Y., Benetos, A., 2009. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 979–985. doi:10.1007/s00259-008-1047-z

- Kearney-Schwartz, A., Rossignol, P., Bracard, S., Felblinger, J., Fay, R., Boivin, J.-M., Lecompte, T., Lacolley, P., Benetos, A., Zannad, F., 2009. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 40, 1229–1236. doi:10.1161/STROKEAHA.108.532853
- Kielb, S., Rogalski, E., Weintraub, S., Rademaker, A., 2017. Objective features of subjective cognitive decline in a United States national database. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* doi:10.1016/j.jalz.2017.04.008
- Kin, T., Hirano, M., Taoka, T., Furiya, Y., Kataoka, H., Kichikawa, K., Ueno, S., 2006. Global and region-specific analyses of apparent diffusion coefficient in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 27, 1463–1466.
- Lieberman, M.D., Cunningham, W.A., 2009. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 4, 423–428. doi:10.1093/scan/nsp052
- Magistretti, P.J., Allaman, I., 2015. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 86, 883–901. doi:10.1016/j.neuron.2015.03.035
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D.E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Manolis, A.J., Nilsson, P.M., Ruilope, L.M., Schmieder, R.E., Sirnes, P.A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F., Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology, 2014. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 23, 3–16. doi:10.3109/08037051.2014.868629

- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 7, 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Muller, M., Grobbee, D.E., Aleman, A., Bots, M., van der Schouw, Y.T., 2007. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis* 190, 143–149. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.005
- Rafnsson, S.B., Deary, I.J., Smith, F.B., Whiteman, M.C., Fowkes, F.G.R., 2007. Cardiovascular diseases and decline in cognitive function in an elderly community population: the Edinburgh Artery Study. *Psychosom Med* 69, 425–434.
- Salat, D.H., Greve, D.N., Pacheco, J.L., Quinn, B.T., Helmer, K.G., Buckner, R.L., Fischl, B., 2009. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 44, 1247–1258. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.030
- Salvi, P., Lio, G., Labat, C., Ricci, E., Pannier, B., Benetos, A., 2004. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J. Hypertens.* 22, 2285–2293.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., Dubois, B., 2007. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69, 1859–1867. doi:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7

- Scott, J.A., Tosun, D., Braskie, M.N., Maillard, P., Thompson, P.M., Weiner, M., DeCarli, C., Carmichael, O.T., 2017. Independent value added by diffusion MRI for prediction of cognitive function in older adults. *NeuroImage Clin.* 14, 166–173.  
doi:10.1016/j.nicl.2017.01.026
- Sohn, B.K., Yi, D., Seo, E.H., Choe, Y.M., Kim, J.W., Kim, S.G., Choi, H.J., Byun, M.S., Jhoo, J.H., Woo, J.I., Lee, D.Y., 2015. Comparison of Regional Gray Matter Atrophy, White Matter Alteration, and Glucose Metabolism as a Predictor of the Conversion to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment. *J. Korean Med. Sci.* 30, 779–787.  
doi:10.3346/jkms.2015.30.6.779
- Spren, O., Benton, A.L., 1963. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am. J. Ment. Defic.* 67, 909–913.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spren, O., 2006. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary, Third Edition.* ed. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Tzourio, C., Dufouil, C., Ducimetière, P., Alpérovitch, A., 1999. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 53, 1948–1952.
- Van Der Gucht, A., Verger, A., Guedj, E., Malandain, G., Hossu, G., Yagdigul, Y., Roch, V., Poussier, S., Maillard, L., Karcher, G., Marie, P.-Y., 2015. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. *Ann. Nucl. Med.* 29, 921–928.  
doi:10.1007/s12149-015-1022-2
- Verger, A., Hossu, G., Kearney-Schwartz, A., Bracard, S., Roch, V., Van der Gucht, A., Fay, R., Benetos, A., Marie, P.-Y., Joly, L., 2016. Grey-Matter Metabolism in Relation with White-Matter Lesions in Older Hypertensive Patients with Subjective Memory

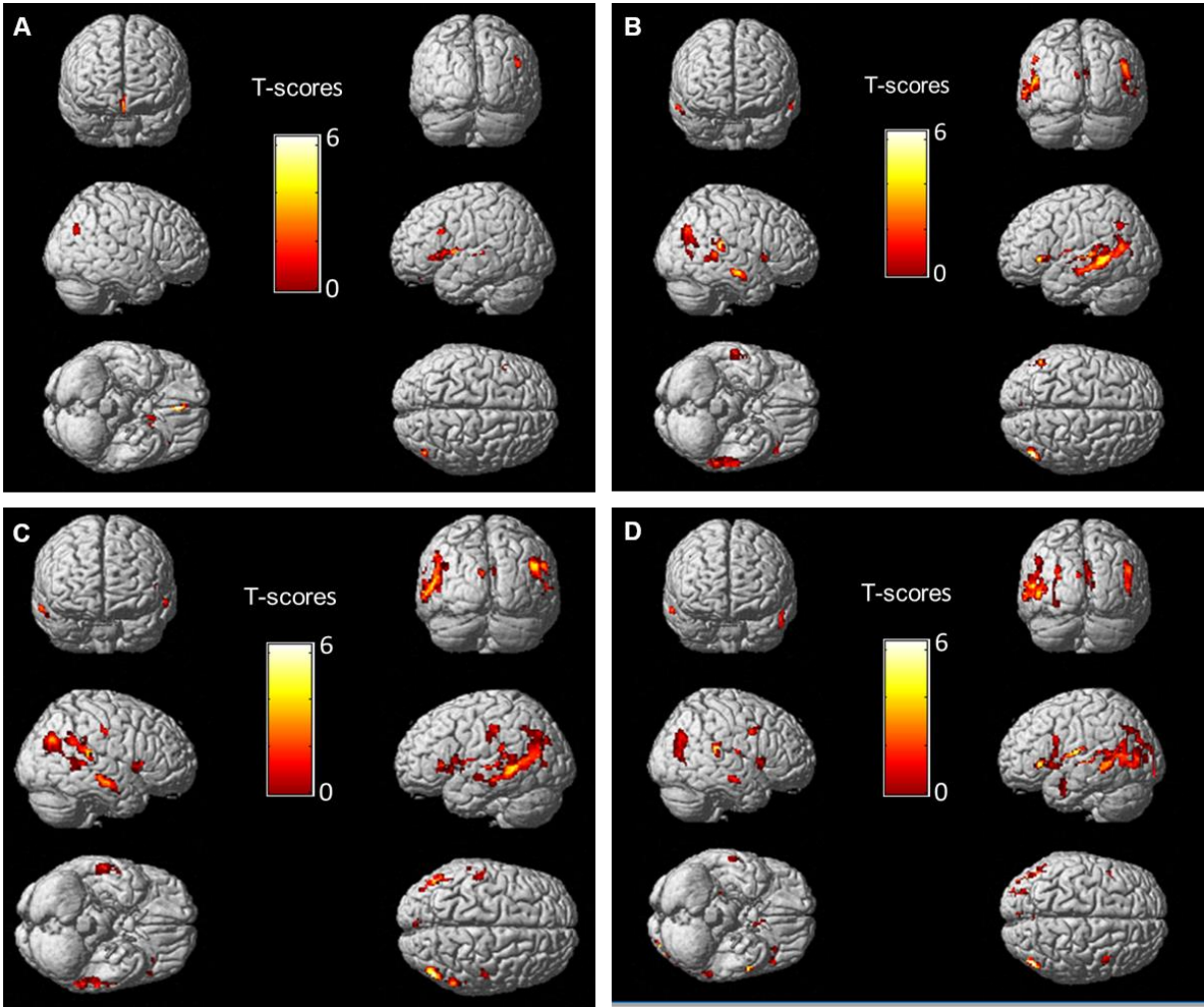
- Complaints: A Pilot Voxel-Based Analysis Study. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 42, 106–109. doi:10.1159/000445527
- Verger, A., van der Gucht, A., Guedj, E., Marie, P.-Y., Hossu, G., Mandry, D., Morel, O., Perrin, M., Fay, R., Benetos, A., Joly, L., 2015. Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study. *J. Hypertens.* 33, 1378–1385. doi:10.1097/HJH.0000000000000566
- Walhovd, K.B., Fjell, A.M., Amlie, I., Grambaite, R., Stenset, V., Bjørnerud, A., Reinvang, I., Gjerstad, L., Cappelen, T., Due-Tønnessen, P., Fladby, T., 2009. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *NeuroImage* 45, 215–223. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.053
- Yakushev, I., Gerhard, A., Müller, M.J., Lorscheider, M., Buchholz, H.-G., Schermuly, I., Weibrich, C., Hammers, A., Stoeter, P., Schreckenberger, M., Fellgiebel, A., 2011a. Relationships between hippocampal microstructure, metabolism, and function in early Alzheimer's disease. *Brain Struct. Funct.* 216, 219–226. doi:10.1007/s00429-011-0302-4
- Yakushev, I., Schreckenberger, M., Müller, M.J., Schermuly, I., Cumming, P., Stoeter, P., Gerhard, A., Fellgiebel, A., 2011b. Functional implications of hippocampal degeneration in early Alzheimer's disease: a combined DTI and PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38, 2219–2227. doi:10.1007/s00259-011-1882-1
- Zhuang, L., Sachdev, P.S., Trollor, J.N., Kochan, N.A., Reppermund, S., Brodaty, H., Wen, W., 2012. Microstructural white matter changes in cognitively normal individuals at risk of amnesic MCI. *Neurology* 79, 748–754. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f4d
- Zimny, A., Bładowska, J., Macioszek, A., Szewczyk, P., Trypka, E., Wojtynska, R., Noga, L., Leszek, J., Sasiadek, M., 2015. Evaluation of the Posterior Cingulate Region with



FDG-PET and Advanced MR Techniques in Patients with Amnesic Mild Cognitive  
Impairment: Comparison of the Methods. *J. Alzheimers Dis.* 44, 329–338.

doi:10.3233/JAD-132138

Supplementary materials



Three-dimensional volume rendering images representing the grey-matter areas for which the metabolic rate of glucose (CMRGlC) was significantly ( $p < 0.005$ , with minimum cluster size of 39 voxels) and negatively correlated with the mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{mean}$ ) of the frontal (A), parietal (B), temporal (C) and occipital (D) white matter and by using age and gender as covariates.

## Discussion :

Notre étude, basée sur l'analyse conjointe de l' $ADC_{mean}$  en imagerie diffusion et du métabolisme cérébral via la TEP- $^{18}F$ -FDG révèle la coexistence de variations des paramètres de la substance blanche et de la substance grise dans notre population de patients âgés hypertendus souffrant de plaintes mnésiques subjectives. En effet, l'augmentation de l' $ADC_{mean}$  globale est corrélée à un hypométabolisme de certaines régions corticales.

La traduction clinique de ces variations est mise en évidence par la corrélation qui existe entre ces anomalies et les tests d'évaluation cognitive réalisés.

Le rôle pathogène contributif de l'hypertension artérielle est quant à lui mis en évidence par la corrélation retrouvée entre ces mêmes anomalies et la PAC.

### *Corrélation entre microstructure de la substance blanche et métabolisme cortical :*

Des corrélations substance blanche et grise, dans les mêmes modalités d'examen que celles utilisées dans notre étude, ont déjà été décrites lors de précédentes études réalisées chez les patients MCI et Alzheimer. Cependant, à notre connaissance ces corrélations n'ont jamais été documentés chez les patients au stade plus précoce de plainte mnésique subjective.

Yakushev et al. (59) ont mis évidence la forte corrélation négative qui existe entre l'atteinte de l'intégrité microstructurale hippocampique antérieure gauche évaluée en diffusion et l'atteinte du métabolisme glucidique de cette même région en imagerie TEP- $^{18}F$ -FDG, chez 20 patients atteints de MA à un stade précoce, ce qui va dans le sens de nos résultats même si l'analyse est ici focalisée sur l'hippocampe. Dans cette étude, les  $ADC_{mean}$  hippocampiques droit et gauche des patients atteints de MA étaient significativement augmentés par rapport à la population témoin.

### *Une physiopathologie méconnue :*

La compréhension des mécanismes physiopathologiques en œuvre dans ces variations corrélées mais distinctes des substances blanche et grise pourrait constituer un point clef dans la compréhension du développement de la pathologie neurodégénérative.

Une des explications communément admise est que toute perte neuronale dans la substance grise et à l'origine d'une perte axonale dans la substance blanche par le phénomène de dégénérescence Wallérienne. Ce phénomène correspond à une destruction antérograde des axones et de leurs gaines de myéline secondaire à une atteinte axonale plus proximal ou une mort du corps cellulaire (61). Il est cependant possible que la relation de cause à effet se

produise également dans l'autre sens et qu'une atteinte primitive de la substance blanche puisse induire une dysfonction métabolique corticale (62).

#### *Impact clinique des variations observées :*

Toujours dans l'études de Yakushev et al. précédemment citée (59), une corrélation significative entre la diffusivité hippocampique gauche et les tests d'évaluation cognitive a été constaté à gauche. La corrélation de ces tests avec le métabolisme était la plus importante au niveau de l'hippocampe antérieur gauche mais restait cependant non significative. Ils en concluent alors que l'imagerie de diffusion de l'hippocampe antérieur gauche pourrait être un marqueur précoce et plus sensible du dysfonctionnement hippocampique.

Dans une seconde étude, les mêmes auteurs mettent en évidence une forte corrélation entre la diffusivité de l'hippocampe antérieur gauche et le métabolisme FDG de cette même région, auquel s'ajoutent celui des structures para hippocampique et du cingulum postérieur. Cependant seuls la diffusivité hippocampique gauche et le métabolisme cingulaire postérieur étaient corrélées aux performances cognitives (corrélation positive entre performance et métabolisme et corrélation négative pour l'ADC). Le lien existant entre l'hyper diffusivité hippocampique et hypométabolisme cingulaire postérieur pouvait être selon les auteurs dû au phénomène de diaschisis. Ce phénomène correspond à une inhibition fonctionnelle d'une région cérébrale (cingulum postérieur) en rapport avec une lésion cérébrale à distance (ici une atteinte hippocampique) (63).

#### *L'apport d'une analyse globale de substance blanche :*

Dans notre étude, l'analyse de la substance blanche a été réalisée de façon globale, sans postula préalable sur les régions éventuellement affectées, à l'inverse de l'utilisation dans certaines études de la fraction d'anisotropie généralement mesurée sur des régions d'intérêts et qui suggère une connaissance préalable des régions cérébrales éventuellement atteintes. En effet, les principaux articles étudiant les modifications de la substance blanche par l'intermédiaire de la fraction d'anisotropie se focalisent sur l'analyse du cingulum postérieur et/ou des hippocampes (64–67).

#### *Quel est la signification des variations observées ?*

L'analyse conjointe du métabolisme et de l'ADC<sub>mean</sub> global nous a permis de révéler des corrélations fortes dans les régions temporales et occipitales et dans une moindre mesure dans les régions pariétales. De façon frappante ces régions semblent correspondre à celle atteintes

dans le pattern hypométabolique de la MA. Ce constat nous mène à penser que ces variations conjointes de la substance blanche et grise peuvent être des traductions précoces d'une pathologie neurodégénérative diffuse de type MA.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que nous retrouvions une corrélation entre ces examens et les tests neuropsychologiques réalisés. En effet une corrélation significative avec les tests d'évaluation mnésique de Gröber et Buschke est mise en évidence, alors même que la gamme de résultat obtenue par nos patients se situe dans la normale.

Une corrélation significative avec les tests d'évaluation des fonctions exécutives (Trail Making Tests) a également été observée. Une augmentation des temps de réalisation de ces tests est corrélée à une baisse du métabolisme et une augmentation de l'ADC<sub>mean</sub> global.

Ce constat n'est pas surprenant, étant donné que de telles corrélations ont déjà été mise en évidence mais seulement aux stades plus évolués où les plaintes cognitives étaient objectivables par des tests cognitifs anormaux, c'est à dire aux stades MCI et Alzheimer.

Scott JA et al. ont montré que chez les patients présentant un MCI tardif ou une MA, l'augmentation de la l'ADC<sub>mean</sub> était associée à de moins bonnes performances dans les fonctions exécutives. Un volume hippocampique faible et un métabolisme diminué en TEP-<sup>18</sup>F-FDG étaient associés à de moins bonnes performances des fonctions exécutives et mnésiques (68).

### *Rôle pathogène de l'hypertension artérielle*

Bien que le mécanisme exact de ces variations inter corrélées de la substance blanche et grise restent à préciser, la mise en évidence d'une relation avec le niveau de pression artérielle conforte l'hypothèse d'un rôle contributif pathogène de l'hypertension artérielle. Nous retrouvons effectivement une forte corrélation entre l'augmentation de la PAC et l'augmentation l'ADC<sub>mean</sub> de la substance blanche globale et ainsi que la diminution du métabolisme des zones de substance grise isolées lors de la corrélation ADC<sub>mean</sub> global/CMRGlc. Cette observation est fidèle aux observations selon lesquelles la PAC est un facteur prédictif fort du remodelage cérébral chez les personnes âgées mais aussi un indicateur sensible de la performance cognitive, au contraire des mesures de pressions périphériques.

Dans ce sens, Verger et al. mettaient en évidence l'impact de la pression pulsée centrale (PPC) qui, au-delà de 50mmHg impactait de façon significative le métabolisme cortical du <sup>18</sup>F-FDG dans les régions frontales (69). La PAC a l'avantage de mieux refléter le niveau de pression artérielle reçu par les artères cérébrales en comparaison à la pression artérielle brachiale qui dépend d'une amplification très variable de la PA systolique depuis les artères

centrales aux artères brachiales. Même si la PPC n'était pas significativement corrélée dans notre étude aux variations métaboliques, la PAC était quant à elle corrélée significativement aux modifications de l'ADC et du métabolisme. Verger et al. ont par ailleurs montré que 29% des patients non hypertendus (selon les critères habituels de diagnostic de l'hypertension artérielle basés sur la mesure brachiale de la pression artérielle) présentaient une PPC supérieure ou égale à 50 mmHg. D'où l'intérêt de la mesure systématique de la PAC en routine clinique qui permettrait de mieux appréhender les effets potentiels sur le remodelage cérébral.

Langbaum et al.(70) ont étudiés dans une population de sujets indemnes de plainte cognitive, la corrélation qui existait entre les mesures de la pression artérielle et deux modalités d'imageries TEP : l'étude de la charge amyloïde en utilisant un traceur TEP de plaques amyloïdes, le PiB (Pittsburgh Compound-B) ainsi que le métabolisme cérébral en TEP-<sup>18</sup>F-FDG . Les résultats obtenus mettent en évidence que la pression systolique ainsi que la pression pulsée sont toutes deux corrélées positivement à la distribution cérébrale du PIB dans les régions frontales, temporales, cingulaires postérieures, et du précunéus. Une corrélation négative a également été retrouvée entre la mesure de la pression artérielle et l'hypométabolisme des régions frontales et temporales en TEP-<sup>18</sup>F-FDG. Doit-on voir ici l'expression d'un rôle contributif de l'hypertension dans la MA ?

L'association entre les facteurs de risque vasculaires, au premier plan desquels se trouve l'hypertension artérielle, et la démence de type « vasculaire » ne fait aucun doute, mais la relation entre hypertension artérielle et MA est moins claire. Skoog et al. en 1996 (35) et Hofman et al. (71) en 1997 retrouvaient une association entre l'hypertension artérielle et l'athérosclérose, et la survenue de la MA. Forette et al. en 1998 ont même mis évidence que le traitement de l'hypertension artérielle entraîne une réduction importante de l'incidence de la MA.

En tout état de cause, nos observations soutiennent le rôle de l'hypertension non seulement sur l'apparition de lésions de la substance blanche, mais aussi, sur la diminution du métabolisme de certaines zones corticales. L'inter corrélation de ces lésions affecte les régions corticales atteintes dans la MA. D'un point de vue plus pratique, ces données suggèrent que le sujet hypertendu avec une PAC systolique normalisée pourrait être moins susceptible de subir d'autres détériorations non seulement de la substance blanche mais aussi de la substance grise impliquées dans les maladies cognitives. Ce qui soutient davantage l'intérêt de la mesure de la PAC et des traitements visant à réduire celle-ci.

**Limites de l'article :**

La principale limitation de notre étude est sa configuration transversale, sans aucun suivi longitudinal. De cette façon, l'impact de nos résultats d'imagerie sur la conversion éventuelle en MCI ou AD est méconnue. Des études antérieures ont montré l'intérêt d'un tel suivi chez les patients MCI et déments.

Sohn et al. (60) lors d'un suivi sur 2 ans de 32 patients MCI, concluent que la meilleure prédiction de conversion en MA est obtenue par l'association du paramètre métabolique FDG et du score MMSE. Cette étude, qui prenait comme paramètre de diffusion la FA, ne retrouvait pas d'intérêt à l'utilisation de celui-ci pour la prédiction du devenir des patients.

Dans le même sens l'étude de Scott et Al., réalisée sur des patients MCI et déments, montrent au cours d'un suivi de 36 mois que le volume et le métabolisme hippocampique initiaux étaient associés à des taux plus élevés de déclin des fonctions exécutives et mnésiques, ce qui n'était pas le cas de l'ADC<sub>mean</sub> global initial. L'ADC<sub>mean</sub> global était donc corrélées à la fonction cognitive, mais ne permettait pas prédire son éventuel déclin.

Ewers et al. ont étudié la possibilité de prédire l'évolution vers un MCI ou une démence Alzheimer dans une population de 54 patients sains, au décours d'un suivi sur 3-4ans. Les paramètres étudiés étaient : les résultats du TMT-B et du Rappel Libre, le volume du cortex temporal interne en IRM et le métabolisme <sup>18</sup>F-FDG du cortex temporal et pariétal. Ces régions étaient déterminées par un système de région d'intérêt (ROI). Un métabolisme faible et un score TMT-B bas étaient significativement associés à un risque plus élevé d'évolution péjorative. Le volume cortical et le RL n'avaient quant à eux pas de valeur prédictive. La meilleure valeur prédictive a été obtenue par l'utilisation combinée des données métaboliques et du TMT-B ce qui permettait une prédiction avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 93% (72).

Par conséquent, d'autres essais cliniques longitudinaux avec des périodes de suivi suffisamment longues, effectués dans des populations à risque élevé de déclin cognitif sont nécessaires. Ils permettraient de déterminer les capacités prédictives d'évolution péjorative des paramètres mesurés sur nos deux modalités d'examen.

L'autre limite est l'absence de population témoin. L'utilisation d'une population témoin nous aurait permis d'affirmer l'inexistence de ces variations métaboliques et microstructurales dans une population sans plainte mnésique. Cette population témoins auraient également permis de déterminer la capacité de prédiction d'appartenance à l'un des deux groupes (avec ou sans plainte mnésique), par l'utilisation des variations combinées substance blanche et grise.

Walhovd KB et al. (65), dans une étude visant à déterminer les capacités de l'imagerie combinée (association des données morphologiques, de la FA et des données de la TEP-<sup>18</sup>F-

FDG ) pour distinguer les patients MCI des patients sains, ont étudiés neuf zones temporales et pariétales habituellement impliquées dans la MA. Ils mettent en évidence que l'utilisation conjointe des données TEP et IRM de l'ensemble des zones étudiées, permet une précision diagnostic de 100% (distinction des patients sains vs MCI), et qu'aucune des données prises séparément ne permet d'atteindre une telle performance. On voit ici l'intérêt de l'imagerie multimodale et de l'analyse cérébrale large, étendue à plusieurs zones.

### **Conclusion et perspectives :**

Des variations conjointes du métabolisme cortical et microstructurales de la substance blanche ont été mise en évidence chez nos patients âgés hypertendus avec plaintes mnésiques subjectives. Ces variations étaient corrélées aux tests neuropsychologiques réalisés.

Les aires concernées sont semblables à celles atteintes dans le pattern hypométabolique de MA ce qui conduit à s'interroger sur la possibilité d'une traduction précoce de cette pathologie.

La contribution de l'hypertension artérielle centrale dans ces variations a également été démontré.

Cependant l'absence de suivi évolutif de notre population ne permet pas de déterminer l'impact évolutif de ces anomalies. Une étude longitudinale sur une population semblable permettrait de répondre à cette question.



## ANNEXES :

### Échelle de plainte de mémoire de Mac Nair

Ce questionnaire peut être rempli conjointement par le patient ainsi que par un membre de la famille en l'absence du médecin (dans la salle d'attente par exemple).

Une différence entre le score de plainte obtenu par le patient et le score obtenu selon l'estimation d'un proche met en évidence une prise de conscience imparfaite de la situation par le patient et peut traduire le début de la maladie.

Prénom : .....	Nom : .....	Date de naissance:.....
Date du test :.....		Nom et status de l'accompagnant .....

*Il faut coter chacune des propositions selon le score suivant :*

*jamais: notez 0      rarement: notez 1      parfois: notez 2      la plupart du temps: notez 3*

1. Avez-vous des difficultés à vous rappeler des événements de l'actualité récente? ..... 0 1 2 3
2. Avez-vous des difficultés à suivre un film (ou une émission de TV ou un livre)  
parce que vous oubliez ce qui vient de se passer? ..... 0 1 2 3
3. Vous arrive-t-il d'entrer dans une pièce et de ne plus savoir ce que vous venez chercher ?..... 0 1 2 3
4. Vous arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes que vous aviez prévues ou  
que vous deviez faire (payer des factures, aller à un rendez vous ou à une invitation) ? ..... 0 1 2 3
5. Avez-vous des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels ? ..... 0 1 2 3
6. Oubliez-vous le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières ? ..... 0 1 2 3
7. Vous arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers ? ..... 0 1 2 3
8. Vous arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels ? ..... 0 1 2 3
9. Vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz (ou les plaques électriques, ou  
le robinet, ou la fermeture de la maison) ? ..... 0 1 2 3
10. Vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce  
que vous oubliez l'avoir déjà dite ? ..... 0 1 2 3
11. Avez vous des difficultés à retrouver des noms propres de personnes ou de lieux  
(acteurs connus, relations, lieux de vacances...) ? ..... 0 1 2 3
12. Avez-vous des difficultés à apprendre des choses nouvelles  
(jeux de cartes ou de société, nouvelle recette, mode d'emploi...) ? ..... 0 1 2 3
13. Avez-vous besoin de tout noter ? ..... 0 1 2 3
14. Vous arrive-t-il de perdre des objets ? ..... 0 1 2 3
15. Vous arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire ? ..... 0 1 2 3

***Un total supérieur à 15 (sur 45) est anormal***

**Nb: la grande majorité des sujets âgés qui se plaignent de leur mémoire n'ont pas d'affection organique cérébrale: un score élevé doit conduire à effectuer une évaluation plus poussée de la mémoire.**

**Parlez en à votre médecin traitant.**

<http://www.sommeil-mg.net>

*(copyleft sous réserve de mentionner la source)*

## Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
  - a. aphasie (perturbation du langage)
  - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
  - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
  - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

**Sans perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

**Avec perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

**À début précoce** : si le début se situe à 65 ans ou avant.

**À début tardif** : si le début se situe après 65 ans.

## Critères du NINCDS-ADRDA

### **1. Les critères pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer probable sont :**

Démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par MMS  
des altérations d'au moins deux fonctions cognitives  
diminution progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives  
l'absence de trouble de la conscience  
début entre 40 et 90 ans

### **2. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est basé sur :**

La présence d'une aphasie, d'une apraxie, d'une agnosie  
Une diminution des activités quotidiennes et des troubles du comportement  
Des antécédents familiaux de troubles similaires  
Résultats des examens de laboratoire : LCR normal, EEG normal ou anomalies non spécifiques,  
atrophie cérébrales au scanner X progressant sur plusieurs examens consécutifs

### **3. Autres signes cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion des autres causes de démence :**

Présence de plateaux dans la progression de la maladie  
Symptômes associés : dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations,  
réactions de catastrophe, troubles sexuels, perte de poids  
Crises comitiales possibles à un stade avancé  
Scanner X normal pour l'âge  
Début <40 et 90 ans <

### **4. Eléments qui plaident contre le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable :**

Début soudain  
Signes neurologiques focaux, troubles de la coordination survenant précocement en cours  
d'évolution  
Crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie

### **5. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible peut être porté :**

Devant un syndrome démentiel en l'absence d'autres affections systémiques, neurologiques,  
psychiatriques et en présence de forme atypiques dans leur mode de début, leur présentation  
clinique ou leur évolution  
En présence d'une autre affection systémique ou cérébrales susceptible de causer une démence  
mais qui n'est pas considérée comme la cause de la maladie  
Dans le cadre de la recherche clinique ce diagnostic doit être retenu lorsqu'un déficit cognitif est  
isolé et s'aggrave progressivement en l'absence d'une cause identifiable

### **6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :**

Les critères cliniques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable  
La mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenues par biopsie ou  
autopsie

**Mini-Mental State Examination.**  
Version GRECO, 1999

NOM :  
Date :  
SCORE :

Prénom :  
Examineur :

**Orientation** (1 point par réponse juste ; maxm A= 5 ; B= 5)

- A. – «En quelle année sommes nous ?»  
– «En quelle saison ?»  
– «En quel mois ?»  
– «Quel jour du mois ?»
- B. – «Dans quelle ville sommes nous ?»  
– «Dans quel département est située cette ville ?»  
– «Dans quelle province est situé ce département ?»  
– «Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?»  
– «A quel étage sommes-nous ?»

**Apprentissage** (1 point par mot répété correctement ; maxm 3)

- «Je vais vous donner 3 mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure : citron, clé, ballon (cigare, fleur, porte) »  
[Nombre d'essais pour une répétition correcte : maxm 6]

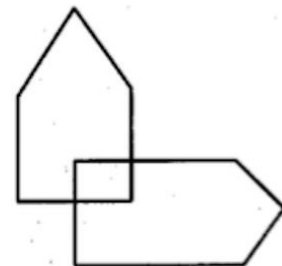
**Attention et calcul** (1 point par soustraction exacte ; mxm 5)

- «Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête »  
[Faire effectuer 5 soustractions]  
[«Voulez-vous m'épeller le mot «monde » à l'envers, en commençant par la dernière lettre. »  
EDMON:]

**Rappel des 3 mots** (1 points par mot rappelé, maxm 3)

**Langage, praxies**

- «Comment s'appelle cet objet ? Crayon, montre (1 point par objet ; mxm 2)  
– «Répétez ma phrase : Pas de mais, de si, ni de et »  
(1 point seulement si la répétition est parfaitement correcte)  
– «Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux et jetez-le par terre »  
(1 point par partie de la consigne exécutée)  
– «Faites ce qui est marqué : «FERMEZ LES YEUX»  
– «Voulez-vous recopier mon dessin » (1 point si tous les angles sont présents ainsi que l'intersection de deux côtés différents)  
– «Ecrivez-moi une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »  
(1 point si au moins un sujet et un verbe)



RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version de base

Nom :

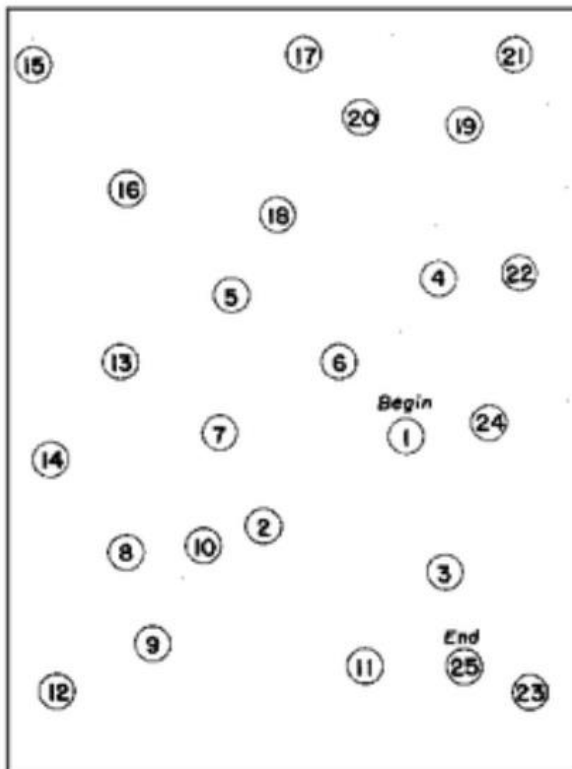
Prénom :

Age :

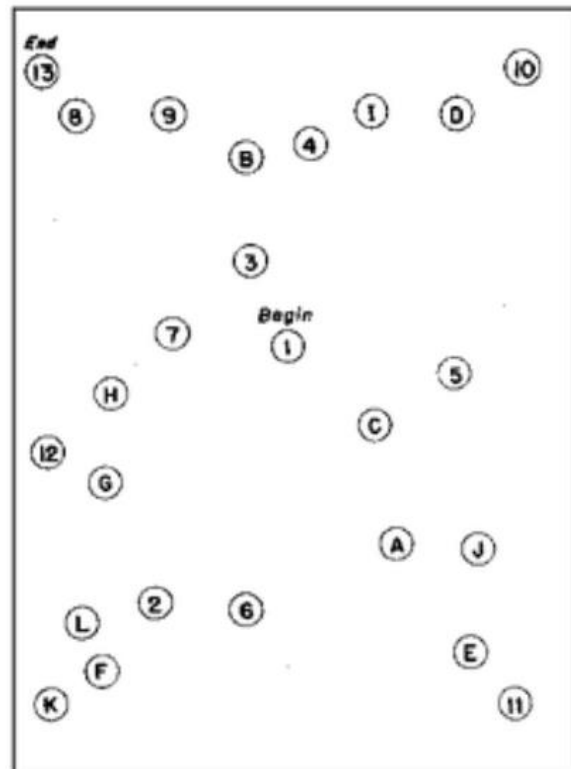
Date :

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RID
poisson	hareng									
vêtement	gilet									
jeu	domino									
fleur	jonquille									
profession	dentiste									
fruit	groseille									
métal	cuivre									
inst.mus.	harpe									
oiseau	mésange									
arbre	tilleul									
sport	judo									
légume	céleri									
danse	valse									
maladie	rougeole									
meuble	tabouret									
science	géographie									
Rép. correctes										
Score total (RL + RI)										
Faux										
Doubles										

(a) TMT-A



(b) TMT-B



## Bibliographie :

1. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>. 2016.
2. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):225–30.
3. Cutler SJ, Grams AE. Correlates of self-reported everyday memory problems. *J Gerontol*. 1988 May;43(3):S82-90.
4. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Jun;17(2):63–7.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
6. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Apr;159(4):405–11.
7. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994 Dec;23(6):1256–61.
8. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB139/B139\\_3-fr.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB139/B139_3-fr.pdf).
9. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 1;151(11):1064–71.
10. Schipper HM. Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging*. 2011 May 1;32(5):778–90.
11. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet Lond Engl*. 1990 Mar 31;335(8692):765–74.
12. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. *Épidémiologie des démences*. *Datarevues07554982003610-C21431* [Internet]. 2008 Mar 30 [cited 2017 Aug 28]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/134198>
13. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846–51.
14. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487–99.
15. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens*. 2011 Mar;24(3):299–303.
16. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and Cognitive Functioning: A Perspective in Historical Context. *Hypertension*. 2012 Aug 1;60(2):260–8.
17. Rönnekaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(6):460–6.
18. Sambamurti K, Granholm A-C, Kindy MS, Bhat NR, Greig NH, Lahiri DK, et al.

Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr Drug Targets*. 2004 Aug;5(6):517–28.

19. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 Dec 2;161(11):785–93.

20. OMS | La démence [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>

21. Waldorff FB, Siersma V, Vogel A, Waldemar G. Subjective memory complaints in general practice predicts future dementia: a 4-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Nov;27(11):1180–8.

22. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Adèr HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*. 1999 Apr;156(4):531–7.

23. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183–94.

24. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet Lond Engl*. 2006 Apr 15;367(9518):1262–70.

25. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):3–13.

26. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239–59.

27. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.

28.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docpremannee/0310AbD FTRdgbelmin2001.pdf>. *Rev Gériatrie*. 2001;8.

29. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study. *PloS One*. 2013;8(10):e77688.

30. Jouvent É, Hervé D, Chabriat H. Partie 1 : Maladies des petites artères cérébrales liées à l'âge et à l'hypertension. /data/revues/18787762/v3i3/S1878776212000726/ [Internet]. 2012 Sep 20 [cited 2017 Sep 9]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/753551>

31. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):752–9.

32. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*. 1993 Mar;3(3):256–9.

33. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Apr;113(4):349–88.

34. Zekry D, Duyckaerts C, Hauw J-J. Les démences mixtes Point de vue neuropathologique. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005 Nov 30;3(4):251–9.

35. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet Lond Engl*. 1996 Apr 27;347(9009):1141–5.

36. Garrard P, Perry R, Hodges JR. Disorders of semantic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 May;62(5):431–5.

37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res*. 1975

Nov 1;12(3):189–98.

38. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prsie\\_en\\_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf).
39. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. Third Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2006. 1240 p.
40. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988 Jun;38(6):900–3.
41. Spreen O, Benton AL. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic*. 1963 May;67:909–13.
42. Greenleaf CL, Margolis RB, Erker GJ. Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Percept Mot Skills*. 1985 Dec;61(3 Pt 2):1283–9.
43. Ashendorf L, Jefferson AL, O'Connor MK, Chaisson C, Green RC, Stern RA. Trail Making Test Errors in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2008 Mar;23(2):129–37.
44. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. 1200 p.
45. Amieva H, Lafont S, Auriacombe S, Rainville C, Orgogozo JM, Dartigues JF, et al. Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998 Apr;20(2):280–5.
46. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65–9.
47. Pase MP, Stough C, Grima NA, Harris E, Macpherson H, Scholey AB, et al. Blood pressure and cognitive function: the role of central aortic and brachial pressures. *Psychol Sci*. 2013 Nov 1;24(11):2173–81.
48. 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.
49. Boutouyrie P, Briet M, Collin C, Vermeersch S, Pannier B. Assessment of pulse wave velocity. *ARTERY Res*. 2009;3(1):3–8.
50. 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. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2001 May;37(5):1236–41.
51. <http://gbu.radiologie.fr>.
52. Delmaire C, Lehéricy S, Dormont D, SFNR pour le B de la. *L'imagerie des démences en pratique clinique. Recommandations de la SFNR*. /data/revues/01509861/v37i2/S015098611000057X/ [Internet]. 2010 Jun 5 [cited 2017 Aug 25]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/251007>
53. Sali D, Dimitra S, Verganelakis DA, Gotsis E, Toulas P, Papatriantafillou J, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Acta Neurol Belg*. 2013 Dec;113(4):441–51.
54. Fu J-L, Liu Y, Li Y-M, Chang C, Li W-B. Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2014 Aug;24(4):343–8.
55. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120–7.



56. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;26(4):627–45.
57. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. <sup>18</sup>F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD010632.
58. Van Der Gucht A, Verger A, Guedj E, Malandain G, Hossu G, Yagdigul Y, et al. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. *Ann Nucl Med*. 2015 Dec;29(10):921–8.
59. Yakushev I, Gerhard A, Müller MJ, Lorscheider M, Buchholz H-G, Schermuly I, et al. Relationships between hippocampal microstructure, metabolism, and function in early Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2011 Sep;216(3):219–26.
60. Sohn BK, Yi D, Seo EH, Choe YM, Kim JW, Kim SG, et al. Comparison of Regional Gray Matter Atrophy, White Matter Alteration, and Glucose Metabolism as a Predictor of the Conversion to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment. *J Korean Med Sci*. 2015 Jun 1;30(6):779–87.
61. Bazarbacha HM, Jeribi R, Sebai R, Zidi M-T, Touibi S. Dégénérescence wallérienne. /data/revues/07554982/00340017/1264/ [Internet]. 2008 Jan 3 [cited 2017 Sep 19]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/102486>
62. Verger A, Hossu G, Kearney-Schwartz A, Bracard S, Roch V, Van der Gucht A, et al. Grey-Matter Metabolism in Relation with White-Matter Lesions in Older Hypertensive Patients with Subjective Memory Complaints: A Pilot Voxel-Based Analysis Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2016;42(1–2):106–9.
63. Yakushev I, Schreckenberger M, Müller MJ, Schermuly I, Cumming P, Stoeter P, et al. Functional implications of hippocampal degeneration in early Alzheimer's disease: a combined DTI and PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Dec;38(12):2219–27.
64. Bozoki AC, Korolev IO, Davis NC, Hoisington LA, Berger KL. Disruption of limbic white matter pathways in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a DTI/FDG-PET study. *Hum Brain Mapp*. 2012 Aug;33(8):1792–802.
65. Walhovd KB, Fjell AM, Amlien I, Grambaite R, Stenset V, Bjørnerud A, et al. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *NeuroImage*. 2009 Mar 1;45(1):215–23.
66. Fellgiebel A, Schermuly I, Gerhard A, Keller I, Albrecht J, Weibrich C, et al. Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1698–706.
67. Zhuang L, Sachdev PS, Trollor JN, Kochan NA, Reppermund S, Brodaty H, et al. Microstructural white matter changes in cognitively normal individuals at risk of amnesic MCI. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):748–54.
68. Scott JA, Tosun D, Braskie MN, Maillard P, Thompson PM, Weiner M, et al. Independent value added by diffusion MRI for prediction of cognitive function in older adults. *NeuroImage Clin*. 2017 Jan 25;14:166–73.
69. Verger A, van der Gucht A, Guedj E, Marie P-Y, Hossu G, Mandry D, et al. Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study. *J Hypertens*. 2015 Jul;33(7):1378–85.
70. Langbaum JBS, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiol Aging*. 2012 Apr;33(4):827.e11-827.e19.
71. 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 Lond Engl.* 1997 Jan 18;349(9046):151–4.

72. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *NeuroImage Clin.* 2014;4:45–52.

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les pathologies neurodégénératives affectent la substance grise, ce qui est visualisable et quantifiable par la tomoscintigraphie par émissions de positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -fluoro-désoxy-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), mais également la substance blanche qui peut être mise en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en tenseur de diffusion (DTI). Cette étude a pour rôle de déterminer si de telles variations peuvent être mises en évidence à un stade précoce, dans une population particulière de patient âgés hypertendus à haut risque cardiovasculaire souffrant de plaintes mnésiques subjectives.

**Méthodes :** soixante patients âgés hypertendus souffrant de troubles mnésiques subjectifs ont été explorés par imagerie cérébrale DTI et TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Des tests d'évaluation des fonctions exécutives et mnésiques ainsi que des mesures des pressions artérielles périphériques et centrales ont également été réalisés. Le coefficient de diffusion apparent ( $\text{ADC}_{\text{mean}}$ ) a été déterminé dans la substance blanche et corrélé au métabolisme de la substance grise par une analyse voxel-à-voxel des images de TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

**Résultats :** les variations de l' $\text{ADC}_{\text{mean}}$  global s'associaient à des variations du métabolisme cortical dans des régions intéressant principalement le pattern décrit dans la maladie d'Alzheimer (aires temporales internes, aires associatives postérieures, cingulum postérieur et aires insulo-operculaire) (coefficient de corrélation global : -0.577,  $p < 0,001$ ). L' $\text{ADC}_{\text{mean}}$  ainsi que le métabolisme cortical des régions inter-corrélées, étaient associés de manière significative aux résultats des tests exécutifs et mnésiques ainsi qu'à la pression artérielle centrale ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion :** chez les patients âgés hypertendus ayant des troubles subjectifs de la mémoire, les variations microstructurales de la substance blanche sont liées d'une part à des modifications du métabolisme de la substance grise dans des régions décrites dans la maladie d'Alzheimer et d'autre part aux performances cognitives. Les relations supplémentaires avec la pression artérielle centrale confortent l'hypothèse d'un rôle pathogène de l'hypertension dans ces variations.

---

### TITRE EN ANGLAIS:

Cross-sectional variations of white and grey-matters in older hypertensive patients with subjective memory complaints.

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE      ANNÉE 2016-2017

MOTS CLEFS : imagerie en tenseur de diffusion, TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG , analyse quantitative, troubles mnésiques subjectifs, HTA

---

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

